Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität zu Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. F. Flury.

Toxische Schädigung durch Vitamine und ihre Beziehung zum Krebsproblem.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

vorgelegt von

Norbert Riedmiller

aus Würzburg.

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: Prof. Dr. F. Flury.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Entdeckung der Vitamine und ihrer Unentbehrlichkeit für den ungestörten Ablauf des tierischen Lebens hatte neben einem Umschwung in der bis dahin hauptsächlich energetischen Auffassung des Stoffwechsels auch ihre therapeutische Nutzung zur Folge. Zahl und Wesen dieser hochwirksamen Stoffe jedoch blieben weiterhin unbekannt, während die Bedrohlichkeit mancher Mangelschäden eine Behebung durch vitaminreich befundene natürliche Mittel forderte. Damit wurde wie bei den Hormonen ein Grundsatz der Heilkunde, der die Erforschung vor die Verwertung setzt, durchbrochen. Diese in weitem Umfang nun durchgeführte Ergänzung schien (wohl durch den verhältnismäßig geringen Vitamingehalt der natürlichen Träger) in jahrelanger Erfahrung unbedenklich und auch gelegentlich erhobene warnende Stimmen konnten das Vertrauen hierin nicht erschüttern.

Als nach Darstellung und Aufbau wichtiger Vitamine die in den Handel gebrachten Mittel hohen Gehaltes mit der gleichen Unbefangenheit angewandt wurden, wie vorher die natürlichen, blieben erklärlicherweise Beobachtungen unwillkommener Wirkung nicht aus. Sie erzwangen nun die Untersuchung der Möglichkeit einer Schädigung durch Vitamine. Diese Aufgabe kann mit der Feststellung ihrer toxikologischen Eigenschaften nicht als gelöst gelten, da die Vitamine auch unter den

Heilmitteln eine *Sonderstellung*

einnehmen. Ihre Heilwirkung beruht im Wesentlichen auf der unmittelbaren Vollendung eines die Gesundheit kennzeichnenden Gleichgewichts im Stoffwechsel. Ihr Schwerpunkt liegt hier und diese Wirkungen können endgültig nur aus dem physiologischen Geschehen erklärt werden. Daneben bestehen unzweifelhaft davon unabhängige Wirkungen, die gerade für die Schädigung durch Vitamine von hoher Wichtigkeit sind.

Unser Wissen über die Vitamine ist heute fraglos erst im Entstehen, wenn auch die Zahl der gefundenen Faktoren fast über das ganze Alphabet ausgedehnt ist. Ihre Bedeutung für den Menschen ist nur bei einigen, die genauen Wirkungsvorgänge bei keinem vollständig bekannt. Eine eingehende und gültige Bestimmung umreißt den Begriff, wie folgt:

„*Vitamine* sind organische Verbindungen, die in kleinster Menge dauernd dem tierischen Organismus zugeführt werden müssen, um

die Erhaltung oder Vermehrung der Zellsubstanz zu ermöglichen und die normale Funktion der Organe zu gewährleisten. Nur dann sind derartige Stoffe als Vitamine zu bezeichnen, wenn sie unter geeigneten Bedingungen bereits in einer Menge wirksam sind, deren Kleinheit ihre Verwendung zur Kalorienlieferung sowie als direktes Baumaterial der Zellsubstanz ausschließt, und wenn die Zelle selbst zu ihrer Totalsynthese von sich aus nicht befähigt ist; hierfür ist es gleichgültig, ob diese Stoffe völlig fertig mit der Nahrung zugeführt werden müssen, oder ob sie in Form unwirksamer Vorstufen in die Zelle eintreten und erst hier in das Vitamin umgewandelt werden (Carotin), oder endlich, ob ihre Bildung in der Zelle zwar möglich, aber von exogenen Momenten chemischer oder physikalischer Art (Zufuhr von kleinsten Bausteinen, von katalytisch wirksamen Substanzen, von strahlender Energie) abhängig ist (Vit. B und D)" (Stepp-Kühnau 1).

Hier zeigt sich, daß die *Abgrenzung gegen die Hormone* schwierig sich gestaltet, sodaß schon die Frage aufgeworfen werden konnte, ob zwischen diesen beiden großen Gruppen physiologischer Zellreizkörper überhaupt ein grundlegender Unterschied bestünde (2). Man neigt dazu diese Tatsache soweit zu bejahen, als bei den Vitaminen, der entwicklungsgeschichtlich älteren Gruppe, die Bildung unzweifelhaft an das Vorhandensein äußerer (freilich oft noch unbekannter) Umstände geknüpft ist, während andererseits die Bildung der Hormone von der Tüchtigkeit der sie bauenden Organe abhängt. Neuere Untersuchungen haben Beziehungen zu den Fermenten aufgedeckt. So wird beispielsweise das Vitamin B_2 im Körper in das gelbe Ferment der eisenfreien Atmung umgebildet (Vitazym v. Euler). Es ergibt sich weiter, daß die Bedeutung der Vitamine besonders in ihrer — noch keineswegs erforschten — Rolle innerhalb des Gleichgewichts im Stoffwechsel beruht. Es darf hiebei als sicher angenommen werden, daß sie gleich den anderen Gliedern in das Wechselspiel aller mit allen voll einbezogen sind, also mit dem zur Erhaltung der höchsten Leistung erforderlichen Verhältnis zwischen den Gruppen (anorg.-org.) und Faktoren untrennbar verbunden sind. Hierzu kommt die auch für die Vitamine in vielen Fällen schon erwiesene Tatsache, daß die „spezifische"*) Vitaminwirkung gleichzeitig einer mehr oder

*) Der Begriff der Spezifität und die in dieser Arbeit durchgeführte Unterscheidung ist verschieden von dem im ärztlichen Sprachgebrauch üblichen Begriff, wurde aus Gründen der Anschaulichkeit gewählt und von Kühnau (4) übernommen. Dieser nennt spezifisch z. B.: Die epithelschützende und regenerierende Wirkung von Vit. A, die Neurotropie von Vit. B, die Produktionsförderung von Gefäßkittsubstanz und Dentin durch Vit. C, die Katalyse des zum Knochenaufbau notwendigen, diffusablen Kalk-Phosphorkomplexes bei Vit. D, also „Spezifität" hinsichtlich der Wirkung auf die Avitaminosen. Eine scharfe Trennung läßt sich allerdings nicht immer durchführen.

weniger großen Zahl von Stoffen stark unterschiedlicher Wertigkeit zukommt. Die Bezeichnung Vitamin trägt aber nur der Stoff mit dem Spitzenwert. Zieht man nun noch in Betracht, daß dieses vielseitige Spiel von zahlreichen kaum meßbaren (darum z. T. unberücksichtigten) Faktorenkomplexen, wie Körperzustand (Wachstum, Schwangerschaft, Alter, Krankheit), Lebensweise, Kost, Klima, Jahreszeit usw. tiefgreifend beeinflußt wird, so erkennt man die Schwierigkeiten, die sich der Erforschung gerade der biologischen Bedeutung in den Weg stellen. Die Kennzeichnung der Vitamine ist aber noch nicht erschöpft. Jenen oben angedeuteten „wirkungsspezifischen" Leistungen, die auch Leistungen ganzer Vitamingruppen darstellen können, scheinen sich noch „unspezifische" Wirkungen einzelner Vitamine (D u. C) völlig unabhängig davon anzufügen, die schon eingangs erwähnte Leistung mehr pharmakologischer Art.

Aus all diesem folgert sich nun leicht die

Möglichkeit einer toxischen Schädigung durch Zufuhr von Vitaminen, einer Störung des Lebens der anatomischen Elemente durch Umstimmung des sie enthaltenden Milieus (Fabre 5), sei es unmittelbar durch jene manchen Vitaminen beigeordneten Sonderwirkungen, oder auf Umwegen des Stoffwechsels, also durch die echte Hypervitaminose. Auch hier wird die Schädigung einmal mehr zur Frage der Dosis. Die Abgrenzung freilich ist schwierig, weil immer abhängig von der Möglichkeit, die darin erwachsenden Veränderungen erfassen, messen und überwachen zu können, eine Erwägung, die ohne Zweifel gerade für die Beurteilung der physiologischen Breite und der mittelbaren Schädigung Bedeutung gewinnt. Schließlich wird noch die Wahrscheinlichkeit der mittelbaren Schädigung durch die in manchem bereits gefundene Parallele mit den Hormonen erhärtet.

Die Erforschung schädlicher Vitaminwirkung ist auf den Tierversuch und den biologischen Testversuch beschränkt. An beide stellt die

Methodik

zunächst allgemeine und gemeinsame Forderungen: Die Wirkungsspezifität des zu untersuchenden Stoffes und die Empfindlichkeit des Versuchstieres, wobei Art, Geschlecht, Alter, Zustand, Haltung usw. eine sogar ausschlaggebende Rolle spielen können. Es ist selbstverständlich, daß dem Testversuch in höchstem Maß diese allgemeinen Voraussetzungen eigen sein müssen, deren Berücksichtigung im einfachen Tierversuch nur Gradmesser für die Wertung sein wird. Als Sonderforderung besteht für den Test noch die Beschränkung der Versuchsdauer, die die Möglichkeit ungewollter Störung ausschließen oder drosseln und abwägende Begrenzung der Testtierzahl, die häufige Wiederholung gestatten muß. Diese Aufführung zeigt zugleich die

Fehlerquellen, die beim biologischen Versuch vor allem die Auswahl des Tieres verlangen. Selbst bei sorgfältiger Einbeziehung all dieser Umstände bleiben noch individuelle und jahreszeitliche (Bomskov 6) Schwankungen, die sich unserer Berücksichtigung entziehen und im Versuchsergebnis ihren Niederschlag finden.

So berichtet Wenzel (7) im Fall einer Vit. D_2-Vergiftung bei Fütterung gleicher Mengen den Tod der Versuchstiere nach Zeiten, die um 100% schwankten, während andererseits bei gleicher Lebensdauer die aufgenommenen Mengen Unterschiede bis zum 5fachen zeigten. Selbst im Testversuch unterschreitet nach Bomskov auch in günstigen Fällen die Fehlergrenze selten ± 25%. Diesen Schattenseiten des Tierversuchs steht die beispiellose Empfindlichkeit des Versuchstieres gegenüber, die bei Auswertung des antirachitischen Vitamins im Rattenversuch sogar die Bestimmung von 0,01 γ (1 γ = 1/1000 mg) zuläßt (Laquer 8). Endlich muß immer wieder betont werden, daß auch die sorgfältigst vorbereiteten Schlüsse aus dem Tierversuch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Als Beispiel sei auf das Vit. C hingewiesen, zu dessen Bildung im Gegensatz zum Menschen Hund und Ratte befähigt sind.

In der Verletzung mancher dieser Überlegungen wurzelt der in der Vitaminforschung nicht selten auftretende Widerspruch, der begreiflicherweise zur Klärung der Fragen nicht gerade beigetragen hat.

Aus der Reihe der erforschten Vitamine ragt das

antirachitische Vitamin D

durch seine Doppelnatur hervor, die am längsten und hinsichtlich der „unspezifischen" Wirksamkeit auch am gründlichsten bekannt erscheint. Da die (in diesem Fall mißlungene) Darstellung oder die Synthese eine der praktischen Voraussetzungen der planmäßigen Erforschung ist, erhob sich auch hier um die Identität des „natürlichen" mit dem künstlichen Vit. D schon früh der Streit, der umso bedeutsamer ist, als gerade die am künstlichen Vit. D erkannte „unspezifische" Wirkung die auslösende Ursache des Streites schien.

Bei der Untersuchung des Vit. D auf seine toxischen Eigenschaften bediente man sich anfangs einer als gleichbedeutend mit dem natürlichen Vitamin angesehenen Verbindung (D_1), des aus Ergosterin bei Ultraviolettbestrahlung entstehenden Vit. D_2 mit unwirksamem Lumisterin, häufig aber sogar nur eines bestrahlten Ergosterinabkömmlings von immer wechselnder und oft unbekannter antirachitischer Wirksamkeit, sodaß angesichts der mangelnden Güte (also auch Spezifität) des geprüften Stoffes nicht alle der sich manchmal widersprechenden Versuchsergebnisse auf das Vit. D bezogen werden dürften. Zwar ergab sich später, daß die Begleitstoffe in ähnlicher Weise wirksam waren (Holtz-Schreiber 9), doch spielt der Unterschied der Versuchsdauer eine so erhebliche Rolle, daß alle unter solchen Um-

ständen bestimmten Mengen- und Wirkungsverhältnisse an Wert bedeutend einbüßen mußten. Die Darreichung der in Erdnuß-, Sesam- oder Olivenöl gelösten Substanz (mit bestimmter Wellenlänge eine bestimmte Zeit) U-V.-bestrahlten Ergosterins erfolgte in abgestuften Dosenserien, mit Schlundsonde oder Glaspipette an gesunde Tiere verschiedener gebräuchlicher Arten. Abweichungen in Auswahl und Versuchsanordnung wurde in der Schlußfolgerung nicht immer Rechnung getragen. Hier wirkten die genauen Arbeiten von Holtz, Laquer, Kreitmair, Moll, Bomskov u. a. ordnend und richtunggebend.

Als nach der ersten Synthese des Vit. D durch Windaus (10) sich Beobachtungen unerwünschter Vitaminwirkung mehrten (11), schritten Kreitmair und Moll (12) und nach ihnen eine Reihe anderer Forscher (13) zu einer eingehenden Erforschung. In umfangreichen Untersuchungen stellten sie eine zweifache Wirkung des bestrahlten Ergosterins fest:

Das *antirachitische Prinzip* („spezif.“)

und den

„*Calcinosefaktor*“ (Holtz-Heubner (14)

genannten, „unspezifischen“ Wirkungskomplex, dessen Verantwortlichkeit für alle damals gefundenen, unerwünschten (hier einstweilen kurz als allgemeine Sklerose bezeichneten) Nebenwirkungen Holtz (13) nachzuweisen versuchte. Mit dieser biologischen Zweiteilung sollte keineswegs die chemische Verschiedenheit der hiebei wirksamen Faktoren behauptet werden, zumal eine antirachitisch wirksame und nichtgiftige Substanz nicht gefunden werden konnte.

In gleichgerichteten Versuchen mit verschieden bestrahlten Ergosterinen hoher Wertigkeitsschwankung (200 000—2 000 000 prophylaktische Einheiten im g) stellte Demole (13) für diese Wertigkeitsstufe die Beständigkeit des Verhältnisses Giftigkeit zu antirachitischer Wirksamkeit fest. Dies steht nicht voll in Einklang mit den Ergebnissen von Holtz (15), der nach Versuchen mit verschiedenwertigen, bestrahlten Isomerengemischen des Ergosterins zwar die Parallelität beider, somit auch ihre Wirkungsgleichheit verneinte, aber ebenso wie Windaus (14) die Unveränderlichkeit der Verhältniszahl für verschieden weit umgewandelte Vitamin D-Präparate bestreitet. Schließlich sprechen für die Unterscheidung von Holtz (15) auch die Beobachtungen Windaus' und seiner Mitarbeiter (16); sie fanden, daß sich bei der Umwandlung des Ergosterins durch U-V.-Bestrahlung (durch Überbestrahlung und schließlich auch durch Altern (Holtz)) verschiedene Stoffe ergaben, die in oben angedeuteter Weise zwar giftig, aber geringer oder garnicht antirachitisch wirksam waren:

Ergosterin
Lumisterin
(Protachysterin)
Tachysterin
Vitamin D_2

Suprasterin I — Suprasterin II

Toxisterin
(Stoff 248)

Das vordem gefundene Vit. D_1 war als Molekularverbindung des Vit. D_2 mit dem unwirksamen Lumisterin erkannt worden.

Inzwischen fanden Windaus-Schenck (17), ausgehend von anderen nun bekannt gewordenen Provitaminen des D, durch Ultraviolettbestrahlung und Bearbeitung des

7-Dehydro-cholesterins das *Vit. D_3*

und schließlich in jüngster Zeit aus dem

22-Dihydro-ergosterin das *Vit. D_4* (Windaus-Trautmann (18). Von beiden sind Ergebnisse über Giftigkeitsbestimmung noch nicht bekannt. Die Frage der *Identität* des Lebertranvitamins D mit dem künstlichen D, die schon für D_2 1934 von Kreitmair (19) als erwiesen betrachtet wurde, ist damit in einen neuen Abschnitt getreten, da die antirachitische Wirksamkeit des D_3 im Rattenversuch dem D_2 ebenbürtig, im Kükenversuch aber (gleich dem natürlichen D) dem D_2 überlegen befunden wurde (Grab 17).

Nun läge die Auffassung nahe, daß die Schädigung nur als Nebenwirkung eben der künstlichen Erzeugnisse anzusehen sei. Dies ist aber als unrichtig erwiesen, einmal durch die Beobachtungen von Mouriquand-Michel (20), die schon 1922 diese Verkalkungsvorgänge nach übermäßiger Lebertranzufuhr vom Meerschweinchen berichteten. Ebenso stellte Kreitmair (19) mit den gleichen auch beim künstlichen Mittel geübten Verfahren unter Verwendung eines starken Lebertrankonzentrates die gleichen Verkalkungsvorgänge fest, wie nach Verwendung des Vit. D_2. Schließlich könnten noch klinisch beobachtete Schädigungen (Thatcher 21 u. a.) nach Lebertrangaben hier angeführt werden. Zu berücksichtigen wäre allerdings im letzten Fall die nicht nachweisbare Möglichkeit der Schädigung durch gespeichertes und dann von U.-V.-Bestrahlung aktiviertem Ergosterin, wobei die von Gordonoff-Zurukzoglu (22) gefundenen Kalkablagerungen in Vergleich zur Wirkung von D_2 zu setzen wären.

Damit liegt im Fall des Vit. D die geringe Bedeutung der Frage natürliches-künstliches Vitamin für die Schädigung klar, die wir auf Grund unserer heutigen Einsicht als die Folge einer „unspezifischen" Wirkung des Vit. D, des im natürlichen wie auch bisher im künst-

lichen Vit. D wirksamen Calcinosefaktors, zu betrachten berechtigt sein werden.

Von vordringlicher Wichtigkeit wird dafür jedoch die Frage der therapeutischen Verwendbarkeit dieser hochkonzentrierten, künstlichen Vit. D-Mittel, die Frage nach dem

therapeutischen Index,

dem Verhältnis von Heilkraft zu Giftigkeit. Durch Übereinkunft wurde sie mit folgender Formel beantwortet:

Das Verhältnis der an Ratten gemessenen antirachitischen Wirksamkeit zu dem an Mäusen erhaltenen Grad der Giftigkeit ergibt den therapeutischen Index eines Vit. D-Präparates.

Für die Bestimmung der *antirachitischen Wirksamkeit* gibt es eine lange Reihe von Tests (aufgeführt bei Bomskov 6), von denen in Deutschland die von deutschen Forschern (Windaus, Scheunert-Schieblich, Holtz-Laquer-Kreitmair-Moll) zu hoher Genauigkeit entwickelte prophylaktische Roentgenmethode geübt wird:

Junge Ratten besonderer Zucht, bestimmten Alters und Gewichts erhalten eine Rachitis erzeugende Kost (Mac Collum 3143) und gestufte Mengen des zu prüfenden Mittels 14 Tage lang unter ständiger Überwachung des Gewichts. Am 14. Tag werden sie geroentgt. Das Urteil „geschützt gegen Rachitis" wird dann gestellt, wenn keine Unterschiede gegen normal mehr vorhanden sind, alle Knorpel-Knochengrenzen verkalkt sind. Als *antirachitische Einheit* gilt die kleinste der (in geometrischer Reihe wie 0,025, 0,05, 0,1γ, dabei Fehlergröße etwa 50%) gestuften Reihentagesdosen eines Mittels pro Tier, die 80% (mindestens 8 von 10) der oben vorbehandelten Tiere vor Rachitis schützt, wobei jede auszuwertende Ratte eine Gewichtszunahme von mindestens 5 g nach dem Versuch verzeichnen muß (Holtz-Laquer-Kreitmair-Moll 23).

Der von der Vitaminkonferenz des Völkerbundes festgelegte *Standard* (für die antirachitische Wirksamkeit) ist eine 0,01%ige Lösung von bestrahltem Ergosterin in Olivenöl. 1 mg dieses Stoffes ist 1 Einheit = *MRC*-Einheit (*M*edical *R*esearch *C*ouncil), beibehalten auf der Londoner Vitaminkonferenz 1934, ist also 0,0001 mg = 0,1 γ der reinen Substanz, sie entspricht 6—8 Schutzeinheiten, von denen 100 = 1 klinischen Einheit sind.

Die Bestimmung der

Giftgrenzdosis

erfolgt an sorgfältig ausgewählten Mäusen. Die genaueste Abgrenzung lautet:

„Der Giftgrenzwert eines bestrahlten Ergosterins (dafür heute besser: umgewandelten D-Provitamins, Anm. d. Verf.) ist diejenige

kleinste Tagesmenge pro Tier, die bei mindestens 4 ausgewachsenen Mäusen, im Gewicht von über 16 g, in 12 Tagen 10mal verabreicht, entweder die Tiere tötet oder im Durchschnitt eine Gewichtsabnahme von 2,5 g oder mehr herbeiführt, wobei die Mehrzahl der mit höheren Dosen behandelten Mäuse Ablagerungen von Kalk in den Nieren haben soll" (Bomskov) (6).

Bei den Bestimmungen läuft zur Ausschaltung jahreszeitlicher Schwankungen zweckmäßigerweise immer der Versuch mit einem Standard-Präparat bekannter Giftigkeit zur Seite.

Der therapeutische Index beträgt bei den deutschen Standard-Präparaten (D_2) im besten Fall 1 : 3000 (Kreitmair) (24) bis 1 : 5000 *(H-L-K-M.)(23), zeigt also ihre verhältnismäßig geringe Giftigkeit und die unter gewöhnlichen Umständen leicht vermeidbare Gefahr der Schädigung.* Diese Festlegungen sind der Niederschlag einer langen Reihe von Untersuchungen, von denen nur einige der zugänglichsten und vollständigsten angeführt werden sollen.

Die chronische Schädigung durch Vitamin D.

In *Vorversuchen* an weißen Mäusen, die mit einer täglichen Dosis von 2,0 mg in 1-10%iger Oliven-oder Sesamöllösung umgewandelten Ergosterins gefüttert wurden, beobachteten Kreitmair-Moll (12) nach wenigen Tagen die Erkrankung der Tiere: Freßunlust, Verlust der Munterkeit, struppiges Fell, schlafähnlichen Zustand mit beschleunigter Atmung, starken Gewichtsverlust, mit fortschreitender Erkrankung meist Durchfall. Vom 6. Tag ab gingen alle Tiere nach verschieden langer Zeit ein. Bei täglicher Gabe von 1,0 mg erkrankten alle Mäuse, aber ein Teil blieb trotz längerer Fütterung am Leben, bei 0,5 mg täglich trat außer Gewichtsverlust keine Wirkung ein. Bei Ratten und Meerschweinchen wurden nach entsprechenden Mengen ähnliche Erscheinungen wahrgenommen.

Die nun folgende genauere *Untersuchung* anhand reichen Tiermaterials ergab zunächst einmal aus Vergleichsversuchen, daß das Öl als Lösungsmittel des bestrahlten Ergosterins die Erkrankung nicht verursacht hatte, und dann, daß unbestrahltes Ergosterin — wenn auch erst nach längerem störungsfreien Zeitabstand (bei Mäusen 3 Monate) — ähnliche Veränderungen erzeugen kann. An 60 weißen Mäusen, 53 weißen Ratten, 50 Meerschweinchen, 20 Kaninchen, 33 Katzen, 12 Hunden, 6 Hühnern und 6 Axolotl (eingehende Aufstellung 12), denen gestufte Gaben bestrahlten Ergosterins über Wochen bzw. bis zum Tode verabreicht worden waren, erhob man folgenden Befund:

„An pathologisch-anatomischen Veränderungen fanden sich vor allem außerordentlich starke *Kalkablagerungen*, besonders an und in der Gefäßwand, in der Herzmuskulatur, Magenwand, in den Lungen,

Nieren und in der Interkostalmuskulatur. Große, wie kleine Gefäße waren häufig starre Röhren, besonders verändert meistens der Arcus Aortae mit zahlreichen Verdickungen der Intima, die Karotiden durchsetzt mit plattenartigen Einlagerungen. Aorta abdom., kleinere und größere Bauchgefäße, Nierenarterien usw. waren sklerotisch. In Lungen- und Magenwand (Pylorusteil) sind die Kalkeinlagerungen deutlich sicht- und fühlbar. Nieren meist geschrumpft, in der Rinde zahlreiche weiße und gelbe Einlagerungen. Milz häufig atrophisch, Nebennieren mit Kalkherden durchsetzt. Die Schleimhaut des Dünndarms ist oft hämorrhagisch und zeigt Geschwürsbildung".

Im wesentlichen also das Bild einer schweren *Gefäß- und Organsklerose*. Bezüglich der letzteren ist der Befund bei den einzelnen Tierarten sehr verschieden: Katze und Ratte in 100%, Kaninchen und Maus in 75%, beim Hund in 15%, beim Meerschweinchen aber nur in 1 Fall unter allen behandelten Tieren. Die kleinste toxische und die tödliche Dosis liegen sehr nah beisammen. Man schob dem Calcinosefaktor die Rolle des *Mobilisators im Kalkstoffwechsel* zu, eine Auffassung, die sich bestätigt hat.

Diese Beobachtungen wurden in allen wichtigen Punkten bekräftigt durch die Versuche von Holtz (13, 15), Demole (13) und anderen. Daneben betonten diese aber auch die bei Kaninchen, Mäusen und Hunden gefundenen *Verkalkungen der Niere*, die bei der Maus mit dem Gewichtsverlust gleichläuft (Holtz). Auch diese Nierenschädigungen finden sich vornehmlich an den Arterien, doch auch Harnkanälchen und Glomeruli zeigen Erscheinungen der Entartung mit nachträglicher Verkalkung (Hückel-Wenzel 25).

Den eingehenden Forschungen Wenzels (26) verdanken wir einen wichtigen Beitrag zur Frage der *primären Vorgänge* und *Pathogenese* der Aortenveränderungen. An Kaninchen beobachtete er zuerst den Beginn beetförmiger Einlagerungen in der Aortenwurzel, die sich über Brust- und Bauchaorta in die größeren Gefäße ausbreiten. Die zunächst herdförmigen Einlagerungen werden schließlich dichter und verschmelzen zu dem schon bekannten Bild der starren Röhre. Auf Grund der mikroskopischen Untersuchung kommt Wenzel zu folgenden Ergebnissen und Schlüssen:

Das erste Stadium ist durch *herdförmige Auflockerung der elastischen innersten Mediafasern und Quellung des Zwischengewebes* gekennzeichnet. Bestätigung findet diese Beobachtung durch Holtz und Nicole (27). An den betroffenen Stellen, aber auch an den äußeren, unveränderten Mediapartien treten große, helle, bläschenförmige Zellen („Glaszellen" Wenzel) auf, die als kontrahierte Muskelzellen gedeutet werden. Am Rande dieser Auflockerungsherde sind Kalkeinlagerungen in Form von Körnchen und Streifen nachweisbar. In der Folge lagert sich der Kalk nun an und zwischen die elastischen Fasern ab und umgibt schließlich in Form einer ringförmigen Platte,

die mit scharfer Grenze in die gesunden äußeren Mediapartien übergeht, die ganze innere Mediaschicht. Intima meist unverändert oder sekundär geschädigt, Fetteinlagerungen, Infiltrationen oder isolierte Nekrosen fehlen ganz, auch die Adventitia ist ohne pathologischen Befund. Aus all diesem schließt Wenzel, „daß die Kalkablagerungen nicht in vorher abgestorbenen oder nekrotischen Zellen oder Geweben vor sich gehen, sondern daß der Kalk in normalem Gewebe sich absetzt". Dieser Befund, der auch mit Beobachtungen von Kreitmair-Hinzelmann (28) übereinstimmt, ist nicht in Einklang zu bringen mit den Ergebnissen von Nicole, der an umfangreichem Tiermaterial feststellt, „daß den Kalkablagerungen nicht selten eine sichtbare primäre Veränderung der Muskelfasern vorausgeht und erst sekundär der Kalkniederschlag in dem *geschädigten* Gewebe stattfindet". Aufquellung, unregelmäßige Anordnung der Muskelfasern, veränderte Färbbarkeit, daneben alle Formen des Kernzerfalls, in einzelnen Fällen findet er auch Schädigung der elastischen Faser. Daneben besteht unbestritten die Erfahrung der auch primären Kalkablagerung. Im Ganzen schließt Nicole — abgesehen vom Stoffwechseleinfluß — auf eine elektiv schädigende Wirkung bestrahlten Ergosterins auf das Muskelbindegewebe und die glatten Zellen der Media. Auch hier findet sich eine Bekräftigung durch das Ergebnis der Arbeiten Frau Dr. Herzenbergs, die im Wesentlichen beipflichtet, indem sie zwei getrennte Wirkungen unterscheidet: Eine Nekrose der glatten und quergestreiften, vorwiegend vom autonomen Nervensystem beherrschten Muskulatur und eine Umstimmung des Kalkstoffwechsels (29). Schließlich scheint auch Wenzel im Lauf weiterer Untersuchungen zur Anerkennung der von Nicole beobachteten Möglichkeit der primären Schädigung gefunden zu haben: Von Vit. D-geschädigten Kaninchen berichten Hückel-Wenzel (30) an Hauptveränderungen der Nierenarterien auf Quellungsvorgängen beruhende Aufhellungen der Media, die zu ring- und spangenförmigen Nekrosen führen. Damit dürfte das *Vorkommen beider Arten, der primären und der sekundären Verkalkung als Wirkung des Calcinosefaktors mit Sicherheit angenommen werden.*

Die diesen Verkalkungen zu Grunde liegende

Störung des Mineralstoffwechsels

findet ihren Ausdruck besonders deutlich am Knochen, der eine Unterscheidung zweier Phasen zuläßt. Mit der beginnenden Überdosierung steigt bei den Omnivoren (Holtz) der Blutcalciumspiegel, bei den Herbivoren (Wenzel 89) der Blutphosphorspiegel. Es kommt zu einer verstärkten Kalkverhaltung (gesteigerte therapeutische Wirkung) und anschließend zu einer Kalkeinwanderung in die metaphysäre Spongiosa, wobei ein Absinken des Blutcalciums, unter Umständen

sogar unter die Norm, beobachtet werden kann (Taylor 31). Am wachsenden Knochen fand Schmidtmann (32) die Verschmälerung der Knorpelwucherungszone und vorzeitige Verknöcherung des Wachstumsknorpels. Die zweite Stufe der Vergiftung ist gekennzeichnet durch den Umschwung der Wanderungsrichtung des Calciums. Aus der eben erst angereicherten Spongiosa ergießt sich der ausgelöste Kalk nun ins Blut und ins Gewebe, in dieser Phase kommen die Gewebsverkalkungen zustande. Der bisher vor allem durch den Stuhl ausgeschiedene Kalk wird nunmehr im Harn ausgeschieden, bei weitergehender Zufuhr in so hohem Maß, daß die Ca-Bilanz stark unterwertig wird (Brown-Shohl 33, Watchorn); daneben stark erhöhte P-Ausfuhr in Stuhl und Harn (Warkany 34, Watchorn). Die Entmineralisation des Knochens kann zu osteoporotischen und Ostitis fibrosaähnlichen Krankheitsbildern führen (Harris-Innes 35) und tritt in geringerem Grade sogar am wachsenden Knochen auf, wo zuweilen auch Epiphysenlösung beobachtet wurde. Ist in der Nahrung viel P und wenig Ca zugeführt, so tritt dieser zweite Vorgang mehr am Knochen als an Blut- und Harnkalkspiegel in Erscheinung: Ein veränderlicher Teil des nun als unlösliches Phosphat gebundenen, ausgeschwemmten Calciums wird, ohne im Blut zu erscheinen, durch den Stuhl ausgeschieden (Stepp-Kühnau 1). Die Ca-Bilanz ist aber auch hier unterwertig. Zugleich ist der Phosphatasegehalt der Knochen und Gewebe stark vermindert (Baumgarten-King-Page 36) und der Mg-Gehalt des Blutes um 50% herabgesetzt (Bomskov 6).

Neben dieser Störung des Mineralstoffwechsels traten zunehmende *Kreislaufschwäche* und *Allgemeinerscheinungen auf, die nicht alle auf die Hyperkalkämie und Verkalkungen zurückzuführen waren* (Holtz) und die *vielleicht z. T. als Erscheinungen der echten, „spezifischen" Hypervitaminose D* aufgefaßt werden dürfen. Wurden die Tiere mit Anstieg des Calciums im Serum ständig matter, kraftloser und apathischer (ähnliche Erscheinungen hatte man schon früher nach Einspritzung kleiner Kalkmengen in die Gehirnkammern beobachtet, sodaß hierin Holtz eine Wirkung der Hypercalcaemie auf das Zentralnervensystem annimmt), so wurde auch dann noch stets Polydipsie beobachtet, wenn nach Aussetzen der Darreichung bestrahlten Ergosterins der Kalkspiegel stark von seinem Höchstwert sank. Hunde und Katzen litten sehr unter Nausea. Die Schwere der Allgemeinerkrankung ging nicht immer mit dem Anstieg des Serumkalkes parallel (9).

In keinem Zusammenhang mit der Höhe des Kalkspiegels stehen die *schweren Hämorrhagien*, die oft schon wenige Tage nach Zufuhr bestrahlten Ergosterins, vor allem in der Wand des Verdauungstraktus und des Magens gefunden wurden. Die Mukosa des Magens schien dabei durch starke Blutungen geradezu von der Unterlage abgehoben. Diese Erscheinungen, die übrigens in diesem Umfang nur von Holtz

beobachtet worden zu sein scheinen, traten auch bei antirachitisch unwirksamen Mitteln auf (Holtz).

Schließlich fiel noch häufig die außerordentliche Stauung der innerer Organe, vor allem der Leber auf, *Zeichen schwerster Kreislaufschwäche*, von der Holtz annimmt, daß ihr in den meisten Fällen der Tod der Tiere zuzuschreiben sei.

Das Verdienst nach dieser chronischen toxischen Schädigung auf

die akute Vergiftung

durch einmalige Darreichung hoher Vit. D-Gaben hingewiesen zu haben, gebührt mit anderen Demole (13). Er fand auch hier alle Erscheinungen der schon bekannten Vit. D-Vergiftung. Er bewies, daß die Wirkung des Calcinosefaktors schon nach wenigen Tagen eintritt und sehr lange anhält. Der Anstieg des Blutcalciumspiegels dauerte nach einmaliger größerer Gabe beim Hund 8—20 Tage. Diese anhaltende Wirkung, die Bestätigung und therapeutische Nutzung im Ersatz des Hormons der Nebenschilddrüse durch Holtz (37), Aub (38) u. a. erfuhr, ist nachweislich eine Folge der langsamen Zerstörbarkeit und Ausscheidung, also ebenso wie die chronische Schädigung Zeugnis für die noch wenig betonte

Speicherung und Kumulierung

der schädigenden Wirkung, die sich bei Verabfolgung ins Gewebe und in die Bauchhöhle wirksamer erwies, als bei peroraler, woraus auf eine Abschwächung des Giftes im Verdauungstraktus geschlossen wurde (Reed).

Große Wichtigkeit muß der Frage nach der

Empfindlichkeit

gegenüber einer solchen D-Schädigung beigemessen werden. Schon recht erhebliche Unterschiede zeigten die einzelnen Tierarten. Kreitmair-Moll (12) fanden Katzen, Ratten, Mäuse am empfindlichsten, Kaninchen und Hunde weniger, Meerschweinchen wenig, Hühner und Axolotl garnicht empfindlich. Rachitische (Bomskov 6), wie auch junge, wachsende Tiere (v. Brand-Holtz, Demole 13) vertrugen Überdosierung länger bezw. besser als erwachsene oder trächtige (39) Tiere. Kreitmair-Moll nahmen als Ursache den Kalkbedarf des durch die antirachitische Teilwirkung beeinflußten, werdenden Knochens an, der allen verfügbaren Kalk an sich reißt. Damit wäre die Anwesenheit von hohen, gleichsam überschüssigen Mengen Kalk die Voraussetzung für Erhöhung der Empfindlichkeit junger Tiere. Inwieweit hier der Befund bei trächtigen Tieren widerspricht, ist wegen mangelnder Angaben nicht zu klären. Diese Frage ist aber umso bedeutsamer, als neben dem durch die Schwangerschaft bedingten, erhöhten Kalkbedarf auch ein allgemein erhöhter Vitamin-

verbrauch besteht. Dazu scheint die Innersekretion eine ausschlaggebende Rolle hier zu spielen.

So haben Holtz und seine Mitarbeiter (40) mit dem Ergosterinabkömmling A.T. 10 (entwickelt aus dem Calcinosefaktor) bemerkenswerte Einflüsse der weiblichen und männlichen Geschlechtshormone auf die Steuerung des Kalkstoffwechsels entdeckt, während andererseits Messini-Coppo (41) bei thymektomierten Tieren eine geringere schädigende Wirkung des Vit. D fanden, als bei normalen.

Schließlich seien noch die von Ravina (39) berichtete Verstärkung der Vergiftungserscheinungen nach U-V.-Bestrahlung erwähnt, die ihre Erklärung leicht findet in der von Gordonoff-Zurukzoglu (22) beobachteten Aktivierung gespeicherten und bis dahin unwirksamen Ergosterins. Der Vollständigkeit halber sei hier auch die Möglichkeit thermischer und allgemein diätetischer Einflüsse, die sich unschwer ableiten läßt, angefügt. Hieraus erkennt man die Möglichkeit eines mehr oder weniger günstigen Zusammentreffens aller Einflüsse, die für die Empfindlichkeit des Individuums sicher überwiegend verantwortlich gemacht werden darf.

Diese Überlegung gewinnt an Bedeutung angesichts verschiedener Mitteilungen, zufolge denen das Auftreten einer Schädigung schon bei Gaben beobachtet worden sein soll, die z. T. erheblich unter der für Menschen als toxisch oft angegebenen Verhältniszahl gelegen haben sollen. Die Beurteilung dieser Fälle gestaltet sich aber schwierig, da — abgesehen von der durch viele Forscher (Gehlen 42, Heubner, Demole u. a.) für damalige Präparate erwiesenen hohen Schwankung der Wertigkeit, die auch für Lebertrane gilt — die als Maßstab angelegte Verhältniszahl (Ravina: das 10 000fache bis 100 000fache der therapeutischen Dosis) auch für günstige Verhältnisse zu hoch gegriffen sein dürfte. Überdies sind neben der nicht immer zureichenden Angabe der Dosierung auch andere zur Beurteilung unerläßliche Voraussetzungen, wie die des Alters, Zustands, Gewichts (auch Geburtsgewichts), der Ernährung usw. nicht immer genügend berücksichtigt. Muß daher von einer Auswertung in dieser Richtung abgesehen werden, so sind dafür diese Fälle bezeichnende Beispiele der

toxischen Schädigung durch Vitamin D beim Menschen.

So berichtet Hess (43) von einem Kind, das nachdem es über 3 Wochen hin eine Dosis von 5 mg bestrahlten Ergosterols bekommen hatte, abzumagern begann und fiebrig wurde. Erbrechen, Benommenheit und Schwäche begleiteten einen Gewichtsverlust von 900 g. Während der Blutphosphor normal blieb, war der Calciumspiegel auf 16 mg% gestiegen und hielt sich lange auf dieser Höhe. Zu den ersten klinischen Erscheinungen gesellte sich bald deutlicher Wasserverlust hinzu. Nachdem für 6 Wochen die Darreichung ausgesetzt worden war, fiel das Fieber, das Gewicht stieg zur Norm, der Blut-

calciumspiegel sank langsam. Man griff erneut zu bestrahltem Ergosterol, das Kind fing wieder an zu erbrechen, der Calciumspiegel stieg.

Bei einem anderen Kind rief die einen Monat dauernde Medikation ebenfalls Fieber, Gewichtssturz, steigende Calcaemie hervor. In beiden Fällen nahm damals Hess eine Überempfindlichkeit an.

Jünger ist der Bericht Thatchers (21) von einem 11½ Monate alten Kind, das nach 4 Monaten unbestimmter Störungen starb. Dieses Kind hatte im Hochsommer (Juli, August, September, Oktober) mit Blaßwerden, Eßunlust, Verstopfung und Gewichtsstillstand begonnen; man schien vor einem Rätsel zu stehen, zumal es in günstigen Verhältnissen lebte. Den ganzen Sommer über war es im Freien gehalten worden und hatte überdies 2 Ultraviolettbestrahlungen zur Behandlung erhalten. Sodann hatte ihm seine Mutter täglich einmal Lebertran gegeben, an manchen Tagen sogar 3mal bis zu 2 g. Daneben waren Fruchtsäfte verabfolgt worden. Hiebei ist zu beachten, daß diese Lebertranmengen auch dann noch aufgezwungen wurden, als infolge der Anorexie die Nahrungsaufnahme stark vermindert war. *Und diese eindringliche Behandlung wurde ohne ein Zeichen der Rachitis durchgeführt!* Mit den Erscheinungen einer Pyelonephritis wurde das Kind in das Krankenhaus eingeliefert. Die Temperatur stieg und am 4. Tag trat nach einigen Krämpfen der Tod ein.

Die Sektion zeigte Calcification der Knochen, etwas Stauung und hypostatische Oedeme der Lungenbasis, fettige Entartung der Leber. Aber die *schweren Veränderungen* fanden sich *an den Nieren*, die blaß, vergrößert waren und stellenweise Stauungszonen zeigten. Graue Herde bildeten eine scharfe Grenze an der Grundgeraden der Markkegel, nirgends fand sich ein Eiterherd, die Harnwege waren unverändert. Die Prüfung der grauen Ablagerungen ergab *Kalk*. Diese Stellen waren umfangreich und im Mark zahlreicher, besonders an der Basis der Kegel, in der Rinde ein paar kleinere. Sie füllten das Innere der Tubuli aus, manchmal verstopften sie sie vollständig, in anderen Fällen hingen sie an der Wand oder lagen im Lumen. Um die meisten von ihnen sah man eine Proliferation des fibrösen Gewebes. In der Rinde enthielten einige Glomeruli Kalkherde, waren vergrößert und hatten obliterierte Kapillaren. Man sah stellenweise mononukleäre Infiltration, epitheliale Degeneration der Tubuli und ein deutliches Oedem des Stützgewebes. Es bestand kein Entzündungs- oder Eiterherd. Im Ganzen also die *Veränderungen der Niere der beim Tier im Versuch erzeugten Schädigungen durch Vitamin D.* Vor dem Tod des Kindes hatte man keinen Augenblick an diesen Zusammenhang gedacht; erst nach den histologischen Feststellungen erinnerte man sich der beträchtlichen Menge Vit. D, die in den 4 Monaten dem Kind gereicht worden war. Daneben hatte es zur selben Zeit frische Milch getrunken und war fast ununterbrochen ultravioletter Bestrahlung

ausgesetzt gewesen. Ein anderer Grund für den Tod des Kindes war nicht anzunehmen.

Auch von einem anderen, von Malmberg berichteten, Todesfall nach übermäßiger Vit. D-Zufuhr schreibt Thatcher: Ein 8 Tage alter Säugling, dem ½ Teelöffel Kabeljaulebertran täglich verabreicht worden war, zeigte Erbrechen, das unmittelbar nach Absetzen der Darreichung schwieg. Aber nach 14 Tagen nahm man die Behandlung wieder auf und gab ihm erst ½, und dann 1 Teelöffel voll 2mal am Tage. Das Kind starb im 4. Monat. Kalkherde wurden jedoch nicht festgestellt.

Bemerkenswerte Beobachtungen über die

Dosierung beim gesunden Erwachsenen

verdanken wir den umfangreichen Untersuchungen von Steck c. s. (44):

64 gesunden Hunden und dann 773 menschlichen Versuchspersonen im Alter von 17 –67 Jahren wurden ungeheure Mengen bestrahlten Ergosterins zugeführt. Dabei fand man einmal die Empfindlichkeit gegen die schädigende Wirkung des Vitamin D beim Menschen ähnlich wie beim Hund, wenn man die Dosierung auf das Körpergewicht bezieht. Weiter traten unter täglicher Zufuhr von 2000—5000 MRC-Einheiten pro kg nur bei 8% (63) der Versuchspersonen mehr oder weniger heftige *klinische* Erscheinungen in der schon geschilderten Art auf. Der Hundertsatz dieser Kranken war umso höher, je größer die Vitamingaben waren. Bei allen trat nach Absetzen der Darreichung schnelle Erholung ein. Schließlich findet sich dort auch die Mitteilung über einen Todesfall bei einem 74jährigen Arzt, der im Selbstversuch infolge fehlerhafter Berechnung 18 Tage lang die ungeheure Menge von 2 300 000 Einheiten (d. s. 18 000 E. pro kg) täglich zu sich genommen hatte.

Eng verbunden mit der Entdeckung der Giftigkeit des Vitamins D erhob sich natürlich die Frage nach der

Möglichkeit der Behebung aller Schäden,

wie auch schließlich die nach der therapeutischen Beeinflussung der Vergiftung. Zwei verschiedene Verkalkungsvorgänge als Folge der Vitamin D-Schädigung waren zur Beobachtung gekommen: einmal die

umkehrbare Kalkeinlagerung

in anscheinend gesundes Gewebe (Holtz, Demole 13, Nicole 27, Steck c. s. 44 u. a.), zum anderen die selten beobachtete

endgültige Verkalkung

(Heubner 45, Schmidtmann 46), der eine vorausgegangene entartende Veränderung zugrunde liegen mußte (Nicole 27, Herzenberg 29, Hückel-Wenzel 30).

Ob man sich diese scheinbar grundsätzliche Gegenüberstellung als graduelle Unterscheidung mit fließendem Übergang vorstellen darf, wobei als Zwischenglied eine wegen schwerer Vergiftung sich nur sehr langsam rückentwickelnde Verkalkung angesehen werden könnte, die der dystrophischen Verkalkung mit Zelltod vorausgeht und ob das Auftreten der einen oder anderen Form von der Tierart oder dem Vorhandensein weiterer Einflüsse abhängt, ist noch ungeklärt. (Die Seltenheit der Beobachtung einer endgültigen Schädigung liegt in dem schon nahen Tod der Versuchstiere begründet.) Doch darf man als wahrscheinlich anehmen, daß den meisten Gefäßverkalkungen nach Vit. D-Schädigung entartende Veränderungen dann vorausgehen werden, wenn die Gabe stark genug gewählt oder ausreichend lang zugeführt wird, sodaß schwerere toxische Erscheinungen auftreten. Beobachten doch auch Holtz, Demole u. a. die Quellung bezw. Auflockerung der Mediamuskelfasern („durch homogene Flüssigkeit" Holtz) als Erstvorgang dieser Verkalkung. Einschlägig ist hier auch die Feststellung Stecks der an D-vergifteten Hunden nicht nur Verkalkungen, sondern auch beobachtete Zellentartungen verschwinden sieht und die Demoles, der in den Gefäßen erholter Tiere (Kaninchen?) weiche entkalkte Plaques findet. Endlich sind hier noch die schon erwähnten, allerdings nur klinischen Beobachtungen Stecks an 63 Erwachsenen wichtig, bei denen es sich freilich nicht um schwerste Schädigung im Sinn des Tierversuchs gehandelt haben wird; alle Vergifteten erholten sich schnell nach Unterbrechung der Darreichung.

So darf man heute die nach Absetzen der Vitamin D-Zufuhr *umkehrbare Kalkeinlagerung als die Regel des Vergiftungsablaufs* ansehen, wenn die Gabe nicht zum tödlichen Ausgang genügte.

Gestützt wird diese Ansicht noch durch die Schwierigkeit, angesichts der Möglichkeit das Gegenteil nachzuweisen. Bedarf doch einmal die zum Nachweis nötige Erholung einer schlecht zu bemessenden Spanne Zeit, da neben dem Vergiftungsgrad auch die *Fortdauer subtoxischer Wirkung* in Berechnung zu ziehen ist, sodaß man — gesetzt, das Tier überlebt die Vergiftung — die nach Erholung des Tieres gefundenen Verkalkungen ungenügender Erholung (interkurrenten Erkrankungen) zur Last zu legen, neigen wird.

Andererseits muß man die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß die verschiedenen Tierarten wie bezüglich ihrer Empfindlichkeit so auch hinsichtlich der Reaktivität Unterschiede zeigen könnten. So schränkt Heubner (45), der im Übrigen die Ergebnisse Frl. Schmidtmanns (46) heftig angreift, seine Schlußfolgerungen auf das Versuchstier Kaninchen (wie auch Hückel-Wenzel) ein. Dabei sprechen die Ergebnisse Heubners, der bei 4 einige Monate vorher mit hohen Gaben D geschädigten Tieren nur *einen* klaren Fall deutlicher Verkalkung fand (bei den anderen nur Spuren oder nichts), möglicherweise sogar für die Wiederherstellung.

Verlieren auch die Zeugnisse für die Irreparabilität mancher D-Verkalkungen an Gewicht, so bleibt nichtsdestoweniger diese Möglichkeit doch bestehen, wenn sie auch als Ausnahme gelten darf. Soll doch dabei nicht vergessen werden, daß unter Umständen äußere und innere Faktoren in der Beeinflussung dieser Vorgänge eine Rolle zu spielen imstande sind. Es sei hier nur hingewiesen auf die Geschlechtshormone, die man auf Grund der schon oben erwähnten Forschungen von Arnold-Holtz-Marx (40), als natürliches, aber nur begrenzt anwendbares und nicht allen Lebensaltern eigenes *Gegenmittel gegen den Calcinosefaktor* ansehen darf.

Zum Schluß soll eine von Gerlach (47) mitgeteilte Beobachtung nicht vergessen werden, die freilich nicht so eindeutig liegt, daß sie als Beleg einer der beiden vorher aufgezeigten Möglichkeiten angeführt werden könnte:

Ein 1925 geborenes Kind entwickelte sich bis zu 9 Monaten regelrecht. Dann begann es zu erbrechen, es folgte fötider Durchfall, Abmagerung, Gewichtsverlust. Nach einem Abschnitt der Besserung begannen die Störungen von neuem. Obgleich keine oder nur leichteste Rachitis vorlag, erhielt das Kind nun im September (7.—27.) 1927 dreimal täglich eine Tablette Vigantol, anschließend bis 31. Okt. 1927 täglich 15 Tropfen und dann bis Ende März 1928 tägl. 10 Tropfen einer 1%igen Vitamin D_1 (?) -Lösung (Vigantol), also für heutige Verhältnisse eine Medikation von ungewöhnlich hoher Konzentration und langer Dauer. Es wurden, wie es scheint, damals Zeichen einer Schädigung nicht beobachtet. In der Zwischenzeit kein Befund. Die zum Tod führende Erkrankung setzte 6 Wochen vor dem (26. 9. 34) Exitus mit einer harmlos scheinenden Angina plötzlich ein. Nach 4 Wochen traten im Lauf der sich nun entwickelnden Nierenentzündung Oligurie, Gesichtsödeme, Erbrechen (RN 93 mg%), Albuminurie (5‰), Hämaturie, granulierte und hyaline Zylinder und leichte Anämie mit Leukozytose auf, der Tod trat nach längerer Somnolenz im Coma ein. Die Obduktion ergab eine frische Glomerulonephritis, Hypertrophie des Herzens, Leberdegeneration, multiple Suffusionen, cerebrales Oedem. Das wichtigste aber war eine ausgedehnte Atheromatose der Aorta, der Coronargefäße, Plaques der Mitralis. Mikroskopisch zeigten sich Herde fettiger Entartung im Herzmuskel, in der Leber ganze Zonen fettiger Entartung mit passiver Stauung. Im Ganzen also das Bild einer Nierenentzündung mit Blutdrucksteigerung und Vergrößerung des Herzens, daneben eine alte, sehr ausgedehnte Gefäßsklerose bei einem 9jährigen Kind.

Eine Beziehung dieser alten Gefäßveränderungen zu den vor ca. 7 Jahren zugeführten hohen Dosen bestrahlten Ergosterins herzuleiten, wurde nun von Gerlach versucht. Dabei war er sich der Unmöglichkeit einer sicheren Entscheidung durchaus bewußt.

Bei der Beurteilung ist zu bedenken, daß einmal diese Gefäßsklerose nirgends Verkalkung zeigte, die bezeichnenden Erscheinungen der Calcinosewirkung sowohl des Tierversuchs wie auch klinischer Beobachtungen also fehlten. Zudem zielt eine ganze Reihe von Arbeiten darauf ab, die Unterschiede einer Sklerose durch Atherome und Cholesterinablagerungen und der Vit. D-Verkalkung festzustellen. (Die Häufigkeit des Zusammentreffens renaler Schäden mit Atherosklerose bei Kindern und jungen Leuten war schon durch Hesse und Zinserling (48) bemerkt.) Der Versuch Nicoles (27) durch zusammengesetzte Cholesterin-Vitamin D-Behandlung beim Kaninchen Erscheinungen zu bewirken, die der menschlichen Atherosklerose möglichst nahe kommen sollten, war — vielleicht aus Zeitgründen — gescheitert. Dazu kam die gewichtige Tatsache, daß Vergiftungserscheinungen damals nicht bemerkt worden waren und nicht zuletzt, daß 7 Jahre zwischen der in Betracht gezogenen, möglichen Schädigung und der Beobachtung dieses Befundes lagen.

Andererseits bestand die Vit. D-Zufuhr damals wahrscheinlich noch aus der Verbindung des Vit. D_2 mit dem Ergosterinisomeren Lumisterin. Kreitmair-Moll haben nachgewiesen, daß übermäßige Zufuhr von *unbestrahlten* Ergosterin nach langer Zwischenzeit zu ähnlichen Veränderungen bei Mäusen führt, wie der Calcinosefaktor. Die Möglichkeit einer primären toxischen Schädigung mit nachfolgender Kalkeinlagerung scheint erwiesen (Nicole, Herzenberg, Wenzel u. a.).

Wenn man die etwas erdachte Möglichkeit einer chronischen, unterschwelligen Ergosterinschädigung in Erwägung ziehen darf (damit wäre das Fehlen auffälliger Vergiftungserscheinungen oder ihrer Beobachtung etwas erklärt), dann könnte man das Fehlen der Kalkherde als einen Ausschnitt aus dem schon beim Tier von Demole (wenn auch nicht genauer) beobachteten regelrechten Ablauf der Vergiftung ansehen, nämlich der Stufe vor oder nach dem Gipfel der Vergiftung: der wegen Kalkbedarfs des jugendlichen Knochens ausgebliebenen (Kreitmair-Moll) oder der schon entkalkten Verkalkung, also Erholung (Demole). Dafür sprächen die zeitlichen Verhältnisse, die ja auch anders als beim Tier liegen müssen.

Es ist selbstverständlich, daß diese kaum gestützte Deutung einen Schluß nicht zuläßt, weder hinsichtlich der Entstehung noch — und das noch weniger — hinsichtlich der Heilbarkeit einer an sich vermuteten Schädigung. Dagegen harmoniert sie mit der schon von Gerlach zu Recht erhobenen Forderung nach genauer pathologischer Untersuchung aller mit Vit. D behandelten und der Sektion zugänglichen Fälle; denn nur zahlreiche in Gemeinschaft von Kinderarzt, Kliniker und Pathologen gerundete Beobachtungen werden hier die Schlußbildung erlauben.

Fassen wir die oben angeführten Beobachtungen kurz zusammen, so gilt:

Die übermäßige Zufuhr des antirachitischen Vitamins D zieht schwere Gefäß- und Organverkalkungen, besonders der Niere, nach sich, denen vor allem die unmittelbare Störung des Mineralstoffwechels zugrunde liegt. Diese ist nachweisbar die Folge einer „unspezifischen" Wirkung des Vitamins D. Daneben treten noch eine Reihe allgemeiner Vergiftungserscheinungen auf, wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Durst, Durchfall, Benommenheit, Blutungen unter die Haut und Schleimhaut und schwere Kreislaufschwäche, die nicht alle auf die Calcinoseschädigung zurückgeführt werden können und z. T. auf eine Vergiftung durch die „spezifische" Vitaminwirkung bezogen werden (siehe später). *Durch Speicherung des Vitamins D tritt eine Kumulation der Wirkung ein. Nach Absetzen der Zufuhr darf die Erholung als die Regel des Ablaufs gelten.*

Mit dieser gesichert scheinenden, wenn auch noch unvollständigen Kenntnis der Hypervitaminose D und des Calcinosefaktors ist unsere mehr toxikologische Erfahrung mit den Vitaminen vorerst erschöpft, zumal nur noch vom Vitamin C eine „unspezifische" Leistung bisher bekannt geworden ist: sein hohes Reduktionsvermögen. Von ihm ist, wie an anderer Stelle ausführlicher gezeigt werden soll, auch bei hoher Dosierung eine schädigende Wirkung nicht nachgewiesen worden.

Die mittelbare Schädigung durch Vitamine.

Erinnert man sich nun der Tatsache, daß auch von anderen Vitaminen toxische Schädigungen berichtet wurden, so weist dies von selbst darauf hin, daß diese Wirkungen — soweit sie nicht Folge unbekannter „unspezifischer" Leistungen oder Nebenwirkungen unvollkommener Ersatzstoffe sind — aus der

Störung des Gleichgewichts im Stoffwechsel

erklärt werden müssen, woraus auch die z. T. erhebliche Verschiedenheit mancher Beobachtungen verständlich wird.

Ob es sich bei den nach übermäßiger Zufuhr des fettlöslichen

„antiinfektiösen Epithelschutz-Vitamins" A

berichteten Schäden tatsächlich um toxische Wirkung des Vitamins A handelt, kann heute noch nicht als unbedingt sicher gelten, da es bisher nicht gelungen ist, das tierische Vitamin A in reiner Beschaffenheit herzustellen (Grab 49). Dagegen spricht auch nicht die Tatsache, daß mit dem der Synthese schon erschlossenen A-Provitamin Carotin

im Versuch bisher eine Vergiftung nicht erzielt werden konnte (Bomskov), denn die Gleichheit der Wirkung beider darf keineswegs als sicher angenommen werden (Moll-Dalmer-v. Dobeneck-Domagk-Laquer 50). Daher ist die Forschung gezwungen, auf verschiedene Vit. A-reiche Nahrungsmittel oder — häufiger noch — auf meist aus Lebertran gewonnene Vit. A-Konzentrate mit bekannten und unbekannten Nebenwirkungen sich zu stützen.

Schon 1925 berichten Takahashi-Nakamiya (51), daß nach Steigerung der täglich verfütterten Menge des hochwertigen Vit. A-Konzentrates „Biosterin" auf das 10000fache der Mindestgabe bei Ratten *Abmagerung, Haarausfall, fettige Entartung der Leber, Lungen- und Darmblutungen und Schilddrüsenhypertrophie* auftrat. Später (1929) fand Sughata (52) nach reicher Zufuhr von „Biosterin A" beständige Zunahme des Gewichts und der Freßlust, Senkung der Temperatur, Steigen des Neutralschwefelgehaltes im Harn und nach sehr langer Behandlung in wenigen Fällen *Schädigung des Nervensystems* in Form einer *Lähmung der Hinterbeine*. Fast gleichzeitig mit ihm kam Munheisa (53) zu weiteren Ergebnissen. Bei täglicher Einspritzung von 10 ccm „Biosterin A Ricken" pro kg in die Muskeln starben ihm nach dem 7.—10. Tag alle Tiere unter Apathie, Schlaffheit der Gewebe, Verminderung der Harnmenge, Lähmung der Hinterbeine. Nach anfänglicher Zunahme des Gewichts und der Freßlust kamen dabei herabgesetzte Harnausscheidung, gesteigerte Ausscheidung des Harnphosphors, Verminderung des Magnesiums, erhöhte Ausscheidung von Phosphor, Calcium und Magnesium im Stuhl zur Beobachtung. Die Besprechung dieser Ergebnisse führte den Verfasser zur Annahme, daß in dem von ihm benutzten Präparat Vitamin D enthalten sei, das diese Störung des Mineralstoffwechels, verbunden mit einer durch Vit. A hervorgerufenen Schädigung der Verdauungsorgane und Muskeln, hervorgerufen habe. In weiteren Arbeiten mit dem als reinen Vit. A-Träger angesehenen „Amunine Byla" beobachtete Rossi (54) bei einer 3 Monate dauernden Verabreichung von tägl. bis zu 1000 R. E. den guten Gesundheitszustand und das stärkere Wachstum junger Kaninchen und Meerschweinchen. Auch das 2000-fache des normalen Wachstumsbedarfs von Vit. A blieb nach Bell-Gregory-Drummond (55) ohne schädliche Wirkung, selbst wenn das zu 80% enthaltende Mittel über mehrere Monate verabreicht wurde. Die Hemmung des Stoffwechsels um 9—16% berichten Chevallier-Baert (56) bei regelrecht ernährten Ratten nach Gaben von 2000—10 000 U.S.P.-Einheiten.

Mit dem aus Lebertran hergestellten, standardisierten Vit. A-Präparat „Vogan"-Merck-I. G Farben, das im ccm 40 000 Ratteneinheiten A und 3000 R.E. Vit. D enthält, wurden dann eingehende Untersuchungen von Moll-Dalmer-v. Dobeneck-Domagk-Laquer u. a. vorgenommen. Sie fanden, daß 4—5 Tage nach der Auf-

nahme von 20 000 R.E. Mäuse ihre Munterkeit verlieren, freßunlustig und struppig werden und nach 7—10 Tagen unter schneller Abnahme des Gewichts eingehen.

Im Verlauf der Erkrankung tritt *starke Rötung und Schwellung der Augenlider, Haarausfall in der Umgebung der Augen, Schnauze und Vorderbeine*, verbunden*mit krustösen Auflagerungen* auf.

Histologisch sieht man neben einer *Schädigung des Milzparenchyms*, außerordentlich starke *elektive Verfettung der Kupfferschen Sternzellen der Leber* und häufig eine *vermehrte Speicherung von Lipoidsubstanz in der Hornschicht des Hautepithels und des übrigen Plattenepithels*, sowie eine starke *Verfettung der Hodenzwischenzellen*. Mäuse sind für die Vergiftung am empfindlichsten, Kaninchen und Katzen nur gering; sie ertragen z. B. 2 000 000 R.E. ohne zu erkranken (Kreitmair 24).

Bomskov (57) beobachtete daneben noch bei jungen Tieren Exophtalmus, spastischen Gang, Störungen im Mineralhaushalt des Knochens, im Röntgenbild Veränderungen am Brustkorb im Sinne der Auftreibung, Verdickung und becherförmigen Aushöhlung der Knorpel-Knochengrenzen, Spontanfrakturen, dagegen keine wesentliche Veränderung der Blutphosphor- und Kalkwerte.

Übereinstimmend berichten darüber v. Drigalski, Collazo (58) und andere. Hoff (147) fand daneben noch eine fortschreitende Anämie, die von Papke (148) bestätigt und auf die Schädigung des Knochenmarks zurückgeführt wurde.

Zusammengefaßt also handelt es sich in der Hypervitaminose A um eine allgemein beobachtete *Schädigung des Fett- und Lipoidstoffwechsels mit einer seltener berichteten Störung im Mineralhauhalt*, ein Krankheitsbild, das in manchem der Hypovitaminose A und auch der Vit. D-Schädigung ähnelt (Hoff, Schübel u. a.).

Daß diese Störungen nach Vogan als Vitamin A-Wirkung zu betrachten sind, versuchten v. Drigalski, Moll-Domagk-Laquer (59) u. a. nachzuweisen. Sie fanden, daß das Vogan nach Zerstörung des Vit. A z. B. durch U-V.-Bestrahlung seine Giftigkeit verliert. Die Nichtbeteiligung der Vitaminträger Olivenöl, Sesam- und Erdnußöl war schon früher in mannigfachen Untersuchungen (v. Drigalski, Bomskov-Seemann, Kreitmair-Moll) sichergestellt worden.

Als therapeutischer Index für Vogan gilt ebenso wie für Vigantol das Verhältnis der an Ratten bestimmten Vitamin A-Einheit (ermittelt durch den Wachstumstest oder den Kolpokeratosetest) zu der bei Mäusen giftig wirkenden Grenzdosis. Er liegt bei Vogan etwa um 1 : 10 000.

Am Menschen wurde bisher eine Hypervitaminose A nicht beobachtet, vielleicht kann dies mit der ungewöhnlich hohen Menge erklärt werden, die nach den Erfahrungen im Tierversuch hierzu nötig

wären (Bomskov-Seemann). Immerhin berichtet Wendt (60), daß nach Darreichung hoher Gaben von Vogan auch beim Menschen unter Anstieg des Carotin-Vit. A-Spiegels im Serum eine Hypercholesterinämie und Hyperlecithinämie eintritt, die mit der *Drosselung der Verbrennungsvorgänge* und dadurch *Störung der Lipoidverwertung* erklärt werden. Weiter führen Dittmar (61) die von ihm nach überreicher A-Zufuhr beobachtete Begünstigung des Geschwulstwachstums und Lustig-Wachtel (62) die Verschlimmerung krebsiger Drüsen nach länger dauernder örtlicher Vit. A-Behandlung auf eine *Schädigung des retikulo-endothelialen Systems* zurück.

Über toxische Erscheinungen nach übermäßiger Zufuhr der

Vitamin B-Gruppe

oder ihrer Bestandteile liegen nur wenige Untersuchungen vor.

So berichten Goyena c. s. (63) von Kaninchen, die 2 Wochen lang mit hohen Dosen Vit. B behandelt wurden, die Bildung subkutaner Knötchen, die sich teilweise als echte Abscesse erwiesen. Bei der Sektion fiel die starke Hyperämie der Eingeweide, besonders der Milz und die Entartung einzelner Organe auf. Die Darreichung größerer Mengen von Vit. B-Auszug hatte den Anstieg des Harnammoniaks und des pH im Gefolge, während der Harnstoffanteil fiel. Der Cholesterinspiegel im Blut stieg nach Einspritzung in die Muskeln und fiel nach Einfuhr in die Blutbahn (Goyena-Raul-Daguino 64).

Dagegen wurden nach Bagnacci (65) hohe Gaben (bis zu 400 E. B_1 täglich) von Tauben, Ratten und Mäusen außer einer Herabsetzung der Freßlust ohne Schädigung vertragen, und Allegri (66) stellte nach Verabfolgung der außerordentlichen Gabe von 2 g Bierhefe täglich bei Ratten, Tauben und Meerschweinchen lediglich eine veränderte Reaktionslage des Nervensystems fest.

Die Erfahrung, daß der Körper bei übermäßig hohen Gaben des

antiskorbutischen Vitamins C,

das mit Sicherheit als identisch mit der von Szent-György (67) dargestellten Askorbinsäure angesehen werden darf, sich nur mit Vitamin C *absättigt* und den Überschuß durch den Harn *ausführt* (Schroeder, Harris 68), schließt die Schädigung durch Hypervitaminose aus (beim Vit. B liegt es ähnlich), zumal die Askorbinsäure unmittelbare allgemeine Wirkungen auf den Stoffwechsel nicht auszuüben scheint (Gasaustausch, wie auch Fett-, Eiweiß- und Mineralstoffwechsel bleiben nach peroralen oder parenteralen Gaben unbeeinflußt, Kreitmair-Stepp 69).

So wurden auch die von Rygh (70) berichteten skorbutähnlichen, inneren Blutungen durch Gaben, die nur das 3fache der therapeutisch wirksamen Gabe betrugen, nicht bestätigt. Rygh hatte das von ihm

irrtümlich für identisch mit dem Vitamin C angesehene Methylnarkotin benutzt (Spur 71 u. a.). Einmalige Einspritzung von 10 mg und dann 100 mg Askorbinsäure in die Ohrvene eines 2,5 kg schweren Kaninchens brachte nur die durch Säurewirkung hervorgerufene, vorübergehende Erhöhung der Atemhäufigkeit und Blutdrucksenkung (72).

Über Untersuchungen der Schädigung durch andere „spezifisch" wirksame Vitamine ist nichts bekannt. Dagegen haben Forschung und Einsicht der letzten Jahre eine Deutung der „Spezifität" aller Vitaminwirkung aus ihrer Rolle innerhalb des

Gleichgewichts im Stoffwechsel

gefordert und die Erkenntnis von Möglichkeit und Gefahr der toxischen Schädigung durch Vitamine neue Wege geführt. Dabei darf nicht außer acht gelassen werden, daß die Unentbehrlichkeit der Vitamine im Stoffwechsel durch jene noch wenig geklärte

Correlation der Vitamine

sowohl untereinander, wie zu den Hormonen und den übrigen Gliedern der Harmonie für jede Störung durch Zufuhr oder mangels eines Bestandteiles die veränderte Wirksamkeit mehrerer oder aller anderen, weil veränderlichen Teile zuläßt. Man wird also mit hoher Wahrscheinlichkeit als Erklärung für den Symptomenkomplex einen Ursachenkomplex in Anspruch nehmen müssen. Damit könnte die Verschiedenheit mancher Beobachtungen erklärt werden.

Nun bevorzugt die Forschung in der Untersuchung der Vitaminbeziehungen vornehmlich zwei Wege der

Methodik:

Einmal versucht man die schädigende Wirkung eines Vitamins durch Zugabe eines oder mehrerer anderer aufzuheben oder abzuschwächen, zum andern vergleicht man die Erscheinungen toxischer Wirkung nach Hypervitaminose mit ähnlichen Erscheinungen bei Mangel anderer Vitamine und zieht daraus Schlüsse. Es ist nicht einleuchtend, daß diese Wege zum Ziele führen müssen, da, wie oben schon angedeutet wurde, keineswegs jede Erfahrung mit einem Faktor als dessen Wirkung ohne weiteres, unmittelbar und in vollem Umfang auf ihn bezogen werden darf.

Auf die

Abhängigkeit der Vitaminwirkung vom Nahrungsbild

hat vor allem Thoenes (73) hingewiesen („relative Hypervitaminose"), nachdem schon früher Frank (76) den Begriff der *Vitaminkorrelation* geprägt und Harris-Moore (74) in Fortführung der Arbeiten Hopkins' (75) das Bild des *Vitamingleichgewichts* (vitamine balance) gebraucht hatten.

Welch hohe Bedeutung der Erhaltung des Gleichgewichts innerhalb dieser Beziehungen für die Vermeidung der Schädigung durch Vitamine zukommt, zeigen die Versuche Gordonoffs (77), dem es nicht gelang, durch gleichzeitige Verabreichung aller Vitamine in einem Mittel eine allgemeine Hypervitaminose zu erzeugen, und die Perettis (78), der den Verlauf von Avitaminosen, gemessen am Zeitpunkt des Auftretens der Merkmale und an der Lebensdauer der Tiere, leichter und langsamer fand beim Fehlen mehrerer Vitamine, als beim Fehlen nur eines einzigen.

Einen besonders anregenden Beitrag zur Klärung dieser Beziehungen zwischen den Vitaminen lieferte Mitolo (79), der — an leider geringem Tiermaterial mit natürlichen Vitaminträgern — den Verlauf künstlich erzeugter Hypovitaminosen bei gleichzeitiger Anreicherung bezw. Überfütterung mit anderen Vitaminen untersuchte. Dabei scheint von hoher praktischer Wichtigkeit u. a. der Befund an D-avitaminotisch ernährten Ratten. Bei einer Verbindung mit B-Hypervitaminose starben alle Tiere nach 5—11 Tagen

ohne Zeichen von Rachitis

unter schnellem Gewichtssturz, Freßunlust, Asthenie und Torpor. Das *gleiche* Bild bot sich, wenn man an Stelle von B das Vitamin C im Überschuß zuführte, während bei einer A-Hypervitaminose neben einem bezeichnenden Torpor, Gewichtszunahme, nach 15—27 Tagen die Zeichen der Rachitis, die am 45. Tage voll ausgebildet war, auftraten.

Führte man aber diesen D-avitaminotisch ernährten Ratten gleichzeitig A + B + C im Überschuß zu, so entwickelten sie sich völlig normal, nahmen an Gewicht zu, waren lebhaft, freßlustig und zeigten noch am 45. Tag kein Zeichen von Rachitis, sondern ordentliche Knochenbildung im Roentgenbild.

Erhielten ferner erwachsene Ratten eine von B freie Kost, die am 28. Tag eine Polyneuritis hervorrief, gleichzeitig mit D-Überschuß, so wurde der unter Krämpfen früher eintretende Tod nach Struppigwerden, entzündlichen Vorgängen der Bindehaut, des Bulbus, der Augenlider und anschließender Panophtalmie beobachtet.

Kann man aus diesen Ergebnissen Mitolos auch differenzierende Schlüsse nicht folgern, so lassen sie doch erkennen, daß für das Erscheinungsbild einer Schädigung durch Vitamine die *Zusammenstellung der wirksamen Vitamine von hoher Bedeutung* ist.

Dies steht in Einklang mit Kollaths (80) Auffassung der Avitaminosen, die für das Erscheinungsbild die Wirkung sämtlicher noch vorhandener Stoffwechselfaktoren, also auch der noch vorhandenen Vitamine verantwortlich macht. Nach ihm könnte demnach jede Avitaminose wenigstens z. T. als Schädigung durch Vitamine aufgefaßt

werden, was sich wiederum mit manchen Erfahrungen der Korrelationsforschung deckt.

So könnte man sich den unmittelbaren oder mittelbaren „Antagonismus" der Vitaminpaare D und A, A und B, A und C, D und B am Zustandekommen einer Hypervitaminose entgiftend (Gordonoff), möglicherweise fördernd oder sogar ausschlaggebend beteiligt denken.

Beziehungen zwischen den Vitaminen D und A.

Thoenes (81), Groß-Selbeck (82) u. a. gelang es, die durch Verabreichung hoher Dosen Vit. D hervorgerufenen Schädigungen durch gleichzeitige Verfütterung von Vit. A-reicher Kost weitgehend zu vermeiden oder abzuschwächen. Aus seinen Versuchen zieht Thoenes den Schluß, daß *einseitige D-Überdosierung zu einem relativen A-Mangel* führe, und daß somit ein Teil der Erscheinungen der D-Hypervitaminose als A-Mangel gedeutet werden müßte. Hiemit übereinstimmend findet Jusatz (83) beschleunigtes Auftreten der durch Vit. D-Überschuß hervorgerufenen Erscheinungen bei Vit. A-Mangel und van Leersum (84), daß Mangel an A ebenso zu reichlicher Kalkablagerung in die Niere führen kann, wie übermäßige Zufuhr von Vitamin D. Berichtet Thoenes die Förderung einer Keratomalacie (als Ausdruck eines A-Mangels) durch Zufuhr von Vit. D, so machte Glanzmann (85) eine ähnliche Beobachtung, nämlich das schnellere Auftreten der Xerophtalmie nach Zufuhr von D und C.

Scheint hier also die Annahme berechtigt, daß ein gewisser Gegensatz zwischen den Vitaminen D und A den Ausgleich der Hypervitaminose D durch A-Zufuhr fördert, so versuchten Bomskov-Seemann (86) die Beziehung auch in umgekehrter Richtung aufzuklären, die Bedeutung der Hypervitaminose A für eine Hypovitaminose D und Rachitisentstehung zu beweisen. Am hochgradig rachitischen Tier kamen sie zur Feststellung, daß das Vit. A (Vogan) die Wirkung des Vit. D aufhebt und Heilung der Rachitis verhindert. Den Gegensatz in dieser Richtung, zwischen A und D, glaubt aber Thoenes nicht bestätigen zu können, da er die im Prophylaxeversuch an der Ratte ermittelte Grenzdosis von D weder durch große, noch durch kleine Mengen A zu beeinflussen vermochte.

Beziehungen zwischen den Vitaminen D und B + C.

Auch die von Hopkins (75) und Harris-Moore (74) schon nachgewiesene Beeinflussung der Vit. D-Vergiftung bei Lebertranzufuhr durch Vit. B, bezw. Vitamin B (Weizenkeime) und Vit. C (Orangensaft) hat in zahlreichen Veröffentlichungen Bestätigung erfahren (87). Dabei konnten Jusatz und Wenzel (88) durch Vit. B Zufütterung auch eine Verzögerung und Abschwächung der bei Kaninchen nach Wenzel (89) wichtigsten Erscheinung der D-Überdosierung, der Hyperphosphatämie berichten.

Beziehungen zwischen den Vitaminen A und B + C.

In ähnlicher Weise wurde die von Frank (76) beobachtete Verhütung der A-Hypervitaminose (Butterfett) durch Zugabe von B und C bestätigt. Kanter (90) konnte die durch Vogan hervorgerufene Schädigung durch Hefefütterung jedoch nur teilweise ausgleichen. Dabei gelang es ihm, den an Ratten nach 10 000 R.E. Vit. A sonst hervorgerufenen Gewichtssturz durch 1 g Frischhefe tägliche Zukost zu verhindern und das ordentliche Wachstum zu erhalten, aber alle anderen klinischen und histologischen Veränderungen blieben unbeeinflußt. Auch Chevallier-Cornil-Combe (91) sahen die Abschwächung der Hypervitaminose A ebenso wie de Vries-Puister (87). Die Wirkung schrieb man teils dem hitzebeständigen Bestandteil, teils dem ganzen Vit. B-Komplex zu.

Endlich hat man auch Zeichen eines einseitigen Gegensatzes der Wirkung von Vit. A und C gefunden. Schon Mouriquand-Michel (92) und Beszonoff (93) berichten die Verhütung der Lebertranvergiftung (A + D) beim Meerschweinchen durch außerordentliche Vit. C-Zuschüsse. Neuerdings melden daneben auch Wendt-Schroeder (94) die Verminderung der nach reichlicher Zufuhr von Vit. A in der Leber eintretenden Anreicherung durch Vit. C-Zufütterung und die Verhinderung der A-Hypervitaminose durch gleichzeitige C-Zufuhr.

Betrachtet man nun all diese Beobachtungen über den „Antagonismus" der Vitamine untereinander, so scheint die Auffassung, daß das Erscheinungsbild der Hypervitaminosen wenigstens teilweise den hierdurch bedingten Avitaminosen an zugeordneten Vitaminen zuzuschreiben sei, nicht unberechtigt. Weiter, wenn auch nicht im gleichen Umfang begründet, darf angenommen werden, daß unter gewissen, nicht näher bekannten Umständen das uns bekannte Bild einer Avitaminose durch Zufuhr eines bestimmten anderen Vitamins verstärkt, vielleicht sogar ausgelöst und verursacht werden kann. Im letzteren Fall *wäre es also möglich, daß eine mittelbare Schädigung durch ein Vitamin unter dem Bild der Avitaminose eines anderen auftreten kann.*

So wird aus einem amerikanischen Krankenhaus berichtet (95), daß einer auffälligen Mehrung der Fälle von Säuglingsskorbut die Überfütterung der Kinder mit Lebertran zugrunde gelegen haben soll, die hiedurch bedingte relative C-Avitaminose wurde hier also auch klinisch offenbar.

In welchem Maß

der quantitative Faktor

in diesen Beziehungen eine Rolle spielt, erhellt die Tatsache, daß im Bereich physiologischer Mengen nicht nur kein Antagonismus, sondern sogar ein ausgesprochener *Synergismus* zu bestehen scheint.

So darf es als sicher gelten, daß z. B. die Einlagerung des Kalkes in den Knochen unter dem Einfluß des Vitamins D durch Zufuhr kleiner

Mengen von Vitamin A Förderung erfährt; Thoenes spricht dabei auf Grund seiner Erfahrungen von einem indirekten Synergismus. Die chemischen Beziehungen der Vitamine A und C, ihre biologische Wirkung und vor allem ihr häufig gemeinsames Vorkommen in tierischen Organen und im Pflanzenreich lassen v. Euler (96) auf einen Synergismus dieser beiden schließen, den er sich als eine Beteiligung an vermutlich in Tier und Pflanze vorhandenen Oxydo-Reduktionssystemen vorstellt. Von einem weiteren, weitgehend gleichsinnigen Verhalten konnte ferner Jusatz (97) berichten, die Erhöhung der Blutkatalase bei Kaninchen durch den Vit. B-Komplex und Vit. D.

Einen wesentlichen Beitrag zur Erklärung der Hypervitaminosen darf man sich von der Aufhellung der

Beziehungen zwischen Vitaminen und Hormonen

erhoffen. Steht heute schon fest, daß die Leistungsfähigkeit mehrerer endokriner Drüsen völlig von der Zufuhr bestimmter Vitamine abhängig ist und daß manche der Avitaminosesymptome als innersekretorische Ausfallserscheinungen zum Teil pluriglandulärer Herkunft zu deuten sind (Kühnau-Stepp 98), so weist das darauf hin, welch bedeutsame Mitwirkung den Hormonen in dem noch undurchsichtigen Mechanismus der Hypervitaminosen zuzuschreiben sein wird.

So scheint vor allem

die Schilddrüse

in engem Wechselspiel mit verschiedenen Vitaminen zu stehen.

Carotin und Thyroxin beeinflussen nach v. Euler-Klußmann (99) das Längenwachstum des jugendlichen Knochens und die Gewichtskurve wachsender Tiere genau gegensätzlich, dabei scheint die Schilddrüse auch an dem Umbau des Carotins in das tierische Vitamin A beteiligt (v. Fellenberg-Grueter 100). Nach A-Hypervitaminose fand Takahashi (51) eine (ausgleichende ?) Vergrößerung der Schilddrüse, während andererseits Abelin (101) Hyperthyreoidismus durch reichliche A-Zufuhr bessern konnte, ebenso wie Fellinger-Hochstädt (102).

Die Behebung des Winterschlafausfalls an oxydationsförderndem Schilddrüsenhormon und damit Verhinderung des Winterschlafs gelang Nitschke (103) durch Verfütterung von Vit. D. Hiezu übereinstimmend berichten Deutsch-Reed-Struck (104) nach D-Verabfolgung die geringere Erhöhung des Gasstoffwechsels bei schilddrüsenlosen Hunden als bei gesunden, wobei der Fortfall der Nebenschilddrüsen keine Rolle spielt.

Einen Gegensatz der Wirkung des antineuritischen Faktors B_1 zu Thyroxin stellt Verzar (105) fest; B_1-frei ernährte Tiere sind gegen Thyroxin empfindlicher als normale, während umgekehrt übermäßige Ernährung mit B_1 die Empfindlichkeit herabsetzt (Abelin), und Ab-

derhalden (106) sah schon nach geringen Mengen Thyroxin Beri-Beri-Krämpfe verschwinden.

Über die Beeinflußbarkeit der Thyroxinwirkung durch Vitamin C ist weniger bekannt, doch scheint sie vorhanden (Demole-Ippen 108), aber nur auf indirektem Wege zu erfolgen (Schroeder-Dormann 107). Umgekehrt hat nach Untersuchungen von Demole, Mosonyi (108) das Schilddrüsenhormon deutlich Einfluß auf den Askorbinsäuregehalt von Leber und Nebenniere. Die Mobilisation scheint aber auch noch von anderen Einflüssen abhängig, z.B. von dem des männlichen Geschlechtshormons (Mosonyi).

Wir sehen also, daß die Schilddrüse als ein endokrines Umschaltezentrum wahrscheinlich aller für den Menschen wichtigen Vitamin-Stoffwechselimpulse zu betrachten ist. Ähnliches gilt für die *Nebennierenrinde* (A, B_1, B_2, B_6, C 109). Da hier eine eingehende Darlegung der Vitamin-Hormon-Beziehungen nicht beabsichtigt ist, sei dies wie auch weiteres nur angedeutet.

War oben das Verhältnis des Vit. D zu den Nebenschilddrüsen und Keimdrüsen schon berührt, so sei nun kurz hingewiesen auf die noch unklaren Beziehungen der Vitamine A und E zum Hypophysenvorderlappen und den Keimdrüsen oder Vit. B_1 zum Pankreas. Daneben besteht eine lange Reihe von Bindungen, erwähnt seien nur die Abhängigkeit des B_1-Bedarfes vom Kohlehydratstoffwechsel und der Zufuhr hochungesättigter Fettsäuren, die Wichtigkeit dieser letzteren und mancher anorganischen Stoffe für die Aktivierung des Vit. A, die Unentbehrlichkeit gewisser Mineralien (Ca, P, Mg) für die Wirksamkeit des Vit. D und auch die nur wenig bekannte, aber sicher bedeutsame Rolle der Schwermetalle (Fe, Cu, Mn, Zn) als Katalysatoren der Vitaminwirkung (Kühnau) sei hier gestreift.

Aus diesem kurzen Umriß schon ist die hohe Bedeutung der Vitaminharmonie für das Gleichgewicht im Stoffwechsel und die Erhaltung des normalen Lebens ersichtlich. Ihr Mechanismus freilich ist auch heute noch so sehr in Dunkel gehüllt, daß er eine ins Einzelne gehende Deutung der uns bekannten Erscheinungsbilder toxischer Schädigung durch Vitamine ebenso wenig erlaubt, wie eine Aufführung jener vielgestaltigen, unter der Tarnkappe der Stoffwechselstörung schreitenden Störungen des Lebens, in denen ein zufälliges Zusammentreffen von Hypervitaminose und unterschwelligem Mangel an anderen Bestandteilen zu immer neuen Mißklängen führt.

Man mag die Wahrscheinlichkeit solcher Schädigungen überschätzen, keineswegs aber besteht diese Gefahr für die Bewertung jener

unterschwelligen Schädigung

Hypervitaminose oder relative Avitaminose, die zur Minderung der Zelleistung und der Abwehrkraft gegen Infektionen führen muß und

folglich auch im Grunde dafür verantwortlich gemacht werden muß. Zusammengefaßt gilt:

Die mittelbare Schädigung durch die „spezifische" Wirkung der Vitamine muß aus ihrer Rolle im Stoffwechsel erklärt werden. Sie beruht vor allem auf der Störung des Vitamingleichgewichts und der daraus entstehenden veränderten Wirkung der übrigen Faktoren des Stoffwechsels. Dies wird belegt. Dabei scheint es möglich, daß unter Umständen eine Schädigung durch Zufuhr eines Vitamins unter dem Erscheinungsbild der Avitaminose eines anderen auftreten kann. Doch scheint diese Möglichkeit den fettlöslichen Vitaminen vorbehalten, da nur sie (infolge ihrer Speicherung) imstande sind, das Gleichgewicht im Stoffwechsel zu stören. Die wasserlöslichen Vitamine scheinen dafür bei gestörtem Gleichgewicht (z. B. durch Mangel fettlöslicher Vitamine) toxische Wirkungen entfalten zu können. Die Wichtigkeit der unterschwelligen Schädigung wird betont.

Vitamine und Krebsproblem.

Auch in dem von vielen Forschern (de Raadt, Roffo, Berblinger 110 u. a.) als Stoffwechselproblem gedeuteten *Krebsproblem* scheint die Schädigung durch Vitamine nicht ohne Bedeutung, da auf jene — nach Warburg (111) die Krebszelle kennzeichnende — Verschiebung des Stoffwechsels zur beständigen Glykolyse ein Vitamineinfluß, sei es als katalytische Beeinflussung fermentativer Vorgänge oder auch in irgend einer anderen Form, nicht ausgeschlossen werden kann. Dabei hat die seit Entdeckung des ersten Vitamins (B_1) ins Auge gefaßte Beteiligung der akzessorischen Nährstoffe hieran (Funk 112 u. a.) trotz nachdrücklicher Bearbeitung eine Klärung der Zusammenhänge mit Entstehung und Wachstum des Krebses (das Gleiche gilt für die bösartigen Geschwülste überhaupt) nicht gebracht (Borst, Fischer 113 u. a.). Immerhin aber wurde durch die Ergebnisse der letzten Jahre eine beachtenswerte Ausrichtung dieses Forschungszweiges auf die Untersuchung des Vitamineinflusses auf das Geschwulstwachstum bewirkt.

Die Lehre von der Entstehung des Krebses

umschließt zwei Probleme: das der ersten Entstehung der Geschwulstzelle und das der Auslösung jenes selbständigen und ungehemmten Wachstums. Schon in der ersten Frage scheiden sich die Meinungen:

Ein Teil der Forscher (ausgehend von Virchow) glaubt an die Umformung normaler Zellen durch noch wenig bekannte Ursachen, setzt ergänzend eine allgemeine angeborene oder erworbene Geschwulstdisposition und örtliche, in einer bestimmten Gewebsveränderung vor

Eintritt des Geschwulstwachstums bestehende, Geschwulstanlagen voraus. Ein anderer Teil vertritt die Anschauung, daß undeterminierte und undeterminierbare, aus der embryonalen Entwicklung stammende Keime durch jene bekannten oder unbekannten Einwirkungen zur Geschwulstbildung veranlaßt werden. Dritte endlich nehmen beide Möglichkeiten an.

Nur jene auf Virchow zurückgehende oder jenen verwandte Auffassungen der *kausalen Genese* lassen folglich eine Beteiligung der akzessorischen Nährstoffe zu, wobei man diesen Antrieb oder Mitwirkung an der Entstehung der allgemeinen Disposition oder vorangehenden örtlichen Veränderung zuschreiben müßte. Es sind nur wenige Beobachtungen, die hierauf Bezug nehmen, und auch ihnen ist Anerkennung schon versagt worden (Murray 146 u. a.).

So sahen in der Erschütterung des Vitamingleichgewichts Rh. Erdmann c. s. (114), durch vitamindebalancierte Kost mit Betonung eines Vitamins oder wie es von manchen aufgefaßt worden ist, durch Vitaminstöße, die Begünstigung der Geschwulstbildung, wobei die hiedurch bedingte Störung des Stoffwechsels und Schädigung des retikuloendothelialen Systems eine Auflockerung des Zellverbandes und Ansammlung von Zellen als Rückwirkung im Gefolge haben sollte. Dieser Auffassung schloß sich E. Müller (117), der nach ungleichmäßiger Vitaminfütterung das häufigere Auftreten von Spontantumoren bei Ratten beobachtet, an, konnte sie aber durch die histologische Untersuchung nicht erhärten. Weiter machten Saiki-Fujimaki (115), wie auch Burrows-Jorstad (116) die gleichen Gründe für das Entstehen der Krebsempfänglichkeit verantwortlich.

Weit eindringlicher als die angeführte Kausalbeteiligung der Vitamine scheint die in jedem Fall mögliche Annahme der

Wachstumsförderung bösartiger Geschwülste

belegt, die man wohl als eine Teilfrage der *auslösenden Ursache* des Krebses betrachten darf.

Bis ins Altertum reichen die Versuche, Neubildungen durch diätetische Maßnahmen zu bekämpfen und die von Galen (118), wie auch später im 17. und 18. Jahrh. von Pouteau (119) und Recamier (120) der Krebsbehandlung zugrunde gelegte, knappe, reizlose Kost hat gerade in neuerer Zeit nicht nur neue Verfechter (Benecke 121 u. a.) gefunden, sondern im wesentlichen sogar ihre Rechtfertigung durch die Forschung erfahren. So gibt es heute kaum einen Bestandteil der Kost, dem nicht eine umstrittene Rolle in dieser Frage zuzubilligen wäre. Hat man aber auch eine ziemlich eindeutige Wachstumshemmung der Geschwülste durch einseitige oder allgemeine Hungerkost gefunden (122), so sind es doch nur wenige Stoffe, darunter auch Vitamine, denen ein wachstumsfördernder Einfluß gerade auf Geschwülste anscheinend zugeschrieben werden durfte.

In der

Methodik

der Erforschung dieser Frage bediente man sich vor allem sogenannter Impfgeschwülste, deren Angehen und Wachstum man an vorgängig oder anschließend besonders genährten Ratten und Mäusen beobachtete. Berücksichtigt man, daß bei hoher Seltenheit einer 100%igen Impfausbeute spontane Rückbildung und außerordentliche Verschiedenheit sowohl der Tumorstämme, wie auch der gleichen Geschwülste untereinander, hinsichtlich ihres Angehens häufig festgestellt werden konnten, so finden darin schon manche Widersprüche verschiedener Untersucher ihre Erklärung. Zudem decken sich diese Impfgeschwülste keineswegs in allem mit den menschlichen Neubildungen, wenn sie auch histologisch Carcinome und Sarkome darstellen. So neigen sie beispielsweise weit weniger zur Metastasebildung. Darum fehlt es nicht an Versuchen, unter Heranziehung der Gewebszüchtung bei der Untersuchung des Einflusses der Vitamine auf das Geschwulstwachstum, Mängel dieser Methodik auszugleichen.

Nachdem schon Benedict und Rahe (124) 1916 eine Hemmung des Sarkomwachstums bei avitaminotisch ernährten Ratten berichtet hatten, beobachtete Ludwig (125), daß bei vitaminfrei ernährten Mäusen Impfgeschwülste in keinem Fall angingen, während die Vergleichstiere 95% Erfolg zeigten. Eine Einschränkung brachten in ihren Ergebnissen Caspari-Ottensooser (126), die fanden, daß völlige Vitaminfreiheit in der Nahrung zwar zu einer starken Hemmung, aber nicht zu einer gänzlichen Verhinderung des Wachstums von Impfgeschwülsten führt.

In gleicher Richtung liegen die Erfahrungen Gerébs (127) und Fränkels (128); ersterer sieht bei allgemein vitaminarmer Kost eine deutliche Wachstumshemmung bösartiger Geschwülste, die bei vitaminarm-sauerer Nahrung erheblicher als bei vitaminarm-basischer Kost sich zeigte, während die von Fränkel untersuchte Hemmung des Tumorwachstums während der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei normaler Fütterung auftrat; bei hypervitaminotisch ernährten Tieren kam ein meist normales Wachstum zur Beobachtung. Endlich brachten auch neuartige Gewebszüchtungsversuche von Gordonoff-Ludwig (129) eine Bestätigung, die hochgradige Hemmung des im Plasma von völlig vitaminfrei genährten Ratten und Küken untersuchten Mäusekarzinom- und Fibroblastenwachstums.

Die nach all diesem sehr nahe liegende Frage nach der

Bedeutung der einzelnen Vitamine

für diese Vorgänge blieb nicht aus, wurde eingehend bearbeitet und hat zu recht widersprechenden Ergebnissen geführt.

Nach Harde-Kobozieff, Villara, Bisceglie (130) übt das Vit. A einen hemmenden Einfluß auf das Geschwulstwachstum aus.

Auch Lustig-Wachtel (131) sahen durch Vit. A-Zugabe zum Ehrlichschen Mäusekrebsimpfstoff das Angehen von Impfgeschwülsten verhindert oder wochenlang verzögert und fanden ihre Erfahrung für das Epitheliom der Maus durch Simons (132) bestätigt. Bemerkenswert sind auch die von ihnen unternommenen therapeutischen Versuche an menschlichen Epitheliomen mit Vit. A + kolloidalem Kupfer, die zwar keine Heilung, aber zumeist eine auffällige Besserung der örtlich behandelten Geschwüre von langer Dauer brachten. Hier, wie auch bei Verabfolgung unter die Haut fern von nichtulcerierten, epitheliomatösen Geschwülsten schrieben sie den meist günstigen Einfluß dem Vit. A zu. Auch nach Dittmar (133) soll eine A-Zulage nach Vit. A-freier Vorfütterung deutlich das Geschwulstwachstum hemmen und die Angangsziffern der Impfungen herabsetzen, wenn die Zulagen nicht zu häufig gegeben werden. Er sieht aber in dieser Erscheinung eine Rückwirkung des retikulo-endothelialen Systems. Für diese Auffassung sprechen vielleicht auch die Befunde Bisceglies (134), der bei künstlichem Futtergemisch + 2% Lebertran und Butter eine geringere Metastasenbildung (8% gegenüber 15%) als bei regelrecht ernährten Vergleichstieren feststellt.

Zu nur scheinbar anderen Ergebnissen kamen Fränkel-Geréb (135), die bei Vit. A-Überschuß eine Begünstigung des Wachstums bösartiger Geschwülste beobachteten. Auch Ihara Yoshisada (136) sah bei Vit. A-Überschuß eine höhere Zahl von Impfungen angehen als bei den Vergleichsreihen, die aber immer noch mehr Erfolg zeigten als die Vit. A-unterernährten.

Caspari-Ottensooser (126) fanden die wachstumsfördernde Wirkung des Vit. A abhängig von der Anwesenheit eines Schwellenwertes von Vit. B, ohne den auch reichliche Zufuhr von A gegenüber den vitaminfrei ernährten Vergleichstieren eine wachstumsfördernde Wirkung nicht auszuüben vermag, während in Gegenwart des Schwellenwertes von B übermäßige Zufuhr von A solche Wirkung entfaltet. Gordonoff-Ludwig endlich beobachteten bei Zugabe von Vit. A zu vitaminfreier Nahrung ein bedeutend besseres Wachstum der Krebskulturen und Fibroblasten als bei vitaminfreier Ernährung, und bei Überschuß von A während normaler Nahrung eine geradezu gewaltige Steigerung des Wachstums gegenüber normalen Kontrollen. Mit der gleichen Methodik bestätigten Aykroyd-Sankaran (137) das schlechtere Wachstum in Vit. A-armem Plasma.

Ähnlich umstritten scheint die Rolle des Vit. D. Eine Anregung des Wachstums von transplantierten Geschwülsten durch längere Zeit verabreichte hohe Gaben Vitamin D bemerkten Caspari-Ottensooser (138) zugleich mit dem Ausgleich dieser Wirkung durch den wachstumshemmenden Träger des Vigantols, das Sesamöl. H. O. Schmid (139) konnte karzinomähnliche Neubildungen der Gallenblase nach deren Füllung mit einer in Leinöl gelösten 0.2%igen, be-

strahlten Ergosterinlösung hervorrufen, während Gordonoff-Ludwig keine wesentliche Beeinflussung des Wachstums von Geschwulstgewebe und Fibroblasten durch Vitamin D feststellen konnten. Das Gleiche erbrachten sie von dem bisher in dieser Richtung noch kaum untersuchten Vitamin E.

Die Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit von Ehrlichschem Mäusekrebs durch Zufuhr von Askorbinsäure berichteten nur Fodor-Kunos (140). Übereinstimmend mit Gordonoff-Ludwig, die dem Vitamin C keinen bedeutsamen Einfluß auf das Wachstum des gezüchteten Krebsgewebes einräumten, erkannten Stepp-Schroeder (141), daß weder C-freie Kost noch die Zulagen hoher C-Gaben auf die Wachstumsgeschwindigkeit überpflanzter Geschwülste oder die Lebensdauer der Tiere von Einfluß waren. Dies konnte auch von Hörner (142) bestätigt werden, der auf Grund seiner histologischen Untersuchung der Implantate eine Wachstumsförderung durch Vit. C beim übertragenen Mäusekrebs nicht feststellen konnte.

Besondere Aufmerksamkeit widmete man begreiflicherweise den Vitaminen der Vit. B-Gruppe, vor allem dem chemisch sicher erkannten antineuritischen B_1 und dem „Wachstumsfaktor“ B_2.

Die von Caspari-Ottensooser (126) als ersten vorgenommene Untersuchung eines mehrere B-Faktoren enthaltenden Hefeauszuges ergab, daß reichliche Vit. B-Zufuhr auch bei völligem Fehlen von Vit. A zum regelrechten Wachstum der Geschwülste genügt. Dabei gelangten sie zur Überzeugung, daß das Vit. B wahrscheinlich das einzige für das Wachstum der von ihnen benutzten Geschwülste unentbehrliche Vitamin darstellt. Fügte man weiter zu der reichen Vit. B-Gabe, die das Wachstum erheblich über das der Kontrollen zu steigern vermochte, auch noch reichliche Mengen Vit. A, so konnte eine zusätzliche Wachstumsförderung nicht beobachtet werden. Dieses Ergebnis auf die Geschwülste des Menschen zu übertragen, hielten sie für zulässig. Auch der Vit. B-Vorrat des Körpers spielt nach Untersuchungen von Toma Kuwabara (143) eine Rolle. Er betonte die geringere Größe der Tumoren bei Vit. B-frei ernährten Tieren. Dabei trat die Hemmung des Wachstums schon auf, ehe sich eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels bemerkbar machte. Berichten ferner Heymann-Gallinek (144) nach Vit. B-freier Ernährung eine 56% Impfausbeute gegenüber 80% bei normalen Vergleichstieren, so konnte Bisceglie (154) nach Fütterung eines künstlichen Gemischs mit 2% Hefe neben gesteigertem Geschwulstwachstum und früherem Tod der mit Ehrlichs Adenokarzinom geimpften Mäuse auch Unterschiede der Metastasebildung mitteilen. Es ließen sich 28% Metastasen gegenüber 15% bei den Vergleichstieren mikroskopisch nachweisen.

Diese in allen wesentlichen Punkten übereinstimmenden Erfahrungen mit dem Einfluß der Vitamin B-Gruppe auf das Wachstum stehen

auch in Einklang mit den zwar zahlenmäßig geringen, jedoch einstimmigen Mitteilungen über die einzelnen Faktoren.

Caspari (145) konnte zeigen, daß das antineuritische Vitamin B_1 von Einfluß auf das Wachstum der Transplantationsgeschwülste der Maus ist. Und zwar stieg mit wachsender Zufuhr von B_1-Jansen die Wachstumsgeschwindigkeit an und erreichte bei vitaminfreier Kost und einer Zufulr von 50 γ-B_1 pro Tag und Tier eine Höhe, „die in die Breite des normalen Wachstums dieser Geschwülste fällt und gegenüber der Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren bei völlig vitaminfreier Kost außerhalb des doppelten mittleren Fehlers differiert. Bei weitem aber erreichte sie noch nicht die Wachstumsgeschwindigkeit der Kontrollen, die in diesem Falle allerdings ungewöhnlich groß ist". Die Ursachen dieser Differenz konnten mangels Materials nicht ermittelt werden.

Bestätigung und Erweiterung erfuhren diese Ergebnisse endlich in jüngster Zeit durch die eingehenden Untersuchungen von Gordonoff-Ludwig mit einem, den physiologischen Verhältnissen weitgehend angenäherten Verfahren der Gewebszüchtung. Sie fanden die Förderung des sich durch Dichte und Kernreichtum auszeichnenden Wachstums krebsigen Gewebes und von Fibroblasten durch Vitamin B_1 (Hoffmann-Lo Roche) und die völlige Hemmung im Beri-Beri-Plasma. Letztere Beobachtung zeigte sich am stärksten, wenn das Plasma im Krampfstadium entnommen worden war. Im Lähmungsstadium war die Hemmung geringer, sodaß die Untersucher die Frage der Beteiligung des Blutchemismus, obgleich Versuche über die Wirkung der Glutamin- und der Milchsäure auf das Gewebswachstum in ihrem Sinne ausfielen, offen ließen. Auch die erstmalige Ausdehnung der Versuche auf das Vitamin B_2, das man heute ebenfalls als Komplex betrachtet, ergab die deutliche Wachstumsförderung des Krebsgewebes und der Fibroblasten durch Vit. B_2 (Laktoflavin) gegenüber den Vergleichsversuchen.

Übersicht und Zusammenfassung.

All diese Beobachtungen haben viel zur Klärung der Lage beigetragen.

Die Versuche, den kaum beweisbaren, unmittelbaren Einfluß der Vitamine auf die Ursache der Krebsentstehung nachzuweisen, sind zahlenmäßig gering und haben nur zu umstrittenen Annahmen geführt.

Ihre Bedeutung für das Wachstum kann heute nur dahin erkannt werden, daß zwar einige von ihnen (A, B_1, B_2 und vielleicht noch andere) für das Geschwulstwachstum bis zur Unentbehrlichkeit nötig

sind, dies jedoch kaum in einem anderen Umfang, als das auch für das normale jugendliche Gewebe Geltung hat, daß also *für eine Annahme der besonders geschwulstfördernden Wirkung der Vitamine Beweise bisher nicht gefunden worden sind.*

Dagegen läßt eine Reihe von Beobachtungen die Auffassung zu, daß eine übermäßige Zufuhr von Vitaminen mittelbar, durch Minderung der Abwehrkraft (und Tumorimmunität) des Körpers die sonst zu Spontantumoren führenden, unbekannten Ursachen wirksam machen oder zu einer scheinbar auswählenden Begünstigung des Wachstums der Geschwülste führen kann.

So bleibt als toxische Schädigung durch Vitamine jenes eindrucksvolle Bild der *Hypervitaminose D*, die wir als einen untrennbaren *Komplex aus der „unspezifischen" Störung des Mineralstoffwechsels und jener durch übermäßige Zufuhr von Vitamin D hervorgerufenen, „spezifischen" Störung des Gleichgewichts im Stoffwechsel betrachten müssen.*

Diese durch vollständige Speicherung des Vitamins und seiner Vorstufen ausgelöste Störung des Gleichgewichts im Stoffwechsel scheint auch für das in „Vogan" und anderen Lebertrankonzentraten wirksame Vitamin A (folglich für die fettlöslichen Vit. A und D) erwiesen. Sie beruht vor allem in der Störung des Vitamingleichgewichts und der daraus entstehenden veränderten Wirkung der übrigen Faktoren des Stoffwechsels.

Die wasserlöslichen Vitamine, von denen wir eine Speicherung nur bis zur Absättigung des Körpers kennen, scheinen zwar nicht bei erhaltenem, wohl aber bei gestörtem Gleichgewicht, z. B. im Falle einer Hypovitaminose der fettlöslichen Vitamine, toxische Wirkungen ausüben zu können.

Damit ist erwiesen, daß die unbedachte Zufuhr von Vitaminen keineswegs als unbedenklich angesehen werden kann, wenn auch die Gefahr einer ernsten Schädigung beim Menschen wegen der erfahrungsgemäß günstigen physiologischen Breite gering erscheint.

Für die

Verhütung

der praktisch wichtigsten Hypervitaminosen, durch D und A, ergeben sich verschiedene Forderungen:

Die *vorbeugende Verabreichung von Vitamin D* vor allem hat nur mit großer Vorsicht zu geschehen, da frühgeborene, schwächliche und

nichtrachitische Kinder (Säuglinge) gegen die Schädigung besonders empfindlich sind. Im Sommer und überall dort, wo günstige klimatische Bedingungen sich vorfinden, ist sie überflüssig und bildet wegen Inkraftsetzens der gespeicherten D-Vorstufen nur eine Gefahr. Dabei ist selbstverständlich, daß zusätzliche U-V.-Bestrahlung unterbleibt.

Dies gilt in entsprechender Wandlung auch für die

Heilbehandlung der Rachitis,

in der man sich den bei geringen Mengen von Vit. A erwiesenen Synergismus von D und A durch Verabreichung der natürlichen, günstigsten Mischung im Lebertran zunutze machen sollte. Für die ganze Dauer des D-Mangels jedoch muß eine übermäßige Zufuhr von wasserlöslichen Vitaminen als eine ernste Gefahr angesehen werden.

Maßvolle Dosierung ist weiter auch für die therapeutische Nutzung der übrigen Vitamine anzuraten, da z. B. bei einer „unspezifischen" Vitaminbehandlung eine möglicherweise unterschwellige gestörte Stoffwechsellage durch übermäßige Zufuhr sonst unschädlicher Vitamine zu schwerer Schädigung geführt werden kann.

In Fortführung dieser Gedankengänge empfiehlt sich für die „spezifische" Therapie, also Ergänzung des Vitaminbedarfs, die *Darreichung des fehlenden Vitamins allein.*

Damit wären wir auch schon in der Behandlung der relativen Avitaminosen, folglich einer Schädigung durch Vitamine, für die zum Ausgleich neben dem sofortigen Absetzen des ursächlich verantwortlichen Vitamins das Gleiche im Rahmen der oben aufgeführten Beziehungen gilt

Hiezu ist bemerkenswert, daß auch die schon im ersten Teil erwähnte Behandlung der Vergiftung durch Vitamin D mit Geschlechtshormon irgendwie in Zusammenhang steht mit der Rückgewinnung des Vitamingleichgewichts, wie die Ausschwemmung der Askorbinsäurespeicher in Leber und Nebennieren durch das männliche Geschlechtshormon beweist, ein Beispiel der innerhalb eines breiten Raumes im Stoffwechsel spielenden wunderbaren Selbsthilfe des Körpers.

Herrn Universitätsprofessor Dr. F l u r y für die wohlwollende Überlassung der Arbeit und gütigen Hinweise ergebenst zu danken, sei mir erlaubt.

Schrifttum.

1. Stepp-Kühnau, Klin. Fortbild. 1933, 41.
2. Abderhalden, Med. Klinik 1932, 14.
3. v. Euler, zit. Bomskov, siehe (6).
4. Kühnau, Deutsche Med. Wochenschr. 1937, 9, 352.
5. Fabre, Généralités sur les Poisons, Paris 1935.
6. Bomskov, Methodik d. Vitaminforschung, Leipzig 1935.
7. Wenzel, zit. Heubner, Klin. Woch. 1929. 407.
8. Laquer, zit. Bomskov (6).
9. Holtz-Schreiber, Hoppe-Seyler **185**, 217 (1929).
10. Windaus-Hess, Nachr. d. wiss. Ges. Göttingen 1926, 175.
11. Bamberger, Degkwitz zit. Stepp-K-Schr. (95).
    Pfannenstiel, Münchn. Med. Woch. 1928, 1113.
12. Kreitmair-Moll, Münchn. Med. Woch. 1928, 637.
13. v. Brandt-Holtz, Hoppe-Seyler **181**, 227 (1929);
    Holtz-Schreiber (9).
    Demole, Schweiz. Med. Woch. 1931, 8, 177.
14. Windaus, Nachr. d. wiss. Ges. Göttingen, Math.-Phys. Kl. 1930, 36.
15. Holtz-Schreiber, Hoppe-Seyler **191** (1930) 1.
16. Windaus-Werder-Lüttrinhaus, Liebigs Ann. 1932 499, 188.
17. Schenck, Naturwissensch. **25** (1937) 159.
18. Windaus-Trautmann, Hoppe-Seyler **247** (1937) 185.
19. Kreitmair, Diskuss. a. Verh. d. G. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkr. XII. Tag. Wiesbaden 1934.
20. Mouriquand-Michel, Compt. Rend. Soc. Biol. 7, 1170, 2079; zit. Thoenes, Deutsche Med. Woch. 1935.
21. Thatcher, The Lancet, 1936 I 20.
22. Gordonoff-Zurukzoglu, Zeitschr. Vitaminf. 1933, 2, 25.
23. Holtz-Laquer-Kreitmair-Moll, Münchn. Med. Woch. 1931, 40, 1688 und Biochem. Zeitschr. 1931, **237**, 4/6.
24. Kreitmair, Fortschr. d. Therapie 9 (1933) 7, 417.
25. Hückel-Wenzel, Arch. exper. Path. u. Pharm. **141**, 4/5 (1929).
26. Wenzel, Arch. exper. Path. u. Pharm. **137**, 215 (1928).
27. Nicole, Zeitschr. exper. Med. **70**, 193 (1930)
28. Kreitmair-Hinzelmann, Arch. exper. Path. u. Pharm. **137**, 203.
29. Herzenberg, Beitr. path. Anat. **82**, 1, 26 (1929).
30. Hückel-Wenzel, Arch. exper. Path. u. Pharm. **141**, 5/6, 292.
31. Taylor c. s., Journ. Canad. Med. Ass. **24**, 763, **25**, 20 zit. Stepp-Kühnau (1).
32. Schmidtmann, Virchows Archiv **280**, 1 (1931).
33. Brown-Shohl, Journ. Biol. Chem. **86**, 245 (1930).
    Watchorn, Biochem. Journ. **24**, 631. 1560 zit. Stepp-Kühnau (1).
34. Warkany, Klin. Woch. 1930, II, 2152.
35. Harris-Innes, Biochem. Journ. **25**, 367 zit. Stepp-Kühnau (1).
36. Baumgarten-King-Page, Biochem. Zeitschr. **213**, 170 (1929).
37. Holtz-Kramer, Naturwissensch. **24** (1936) 177.
38. J. C. Aub, Journ. Amer. Med. Ass. 1935, 105, 3.
39. Ravina, Presse Médicale 1936, 1471.
40. Arnold-Holtz-Marx, Naturw. **24**, 20, 314 (1936).
41. Messini-Coppo, zit. Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **89**, 75 (1936).
42. Gehlen, Zeitschr. f. Ernährung **2** (1930) 4.
43. Hess-Lewis, Journ. Amer. Med. Ass. 1928, 11, 783.

44. Steck-Deutch-Reed-Struck, Ann. Int. Med. **10** (1937) 951.
45. Heubner, Klin. Woch. 1930, 17.
46. Schmidtmann, Klin. Woch. 1929, 2099.
47. Gerlach, Münchn. Med. Woch. 1936, 49.
48. Hesse-Zinserling, Z. Pathol. **63** (1935) 308.
49. Grab, Vitamine und Hormone, München 1937.
50. Moll-Dalmer-v. Dobeneck-Domagk-Laquer, Naunyn-Schmiedeb. Arch. 1933, **170**, 176.
51. Takahashi-Nakamiya, Japan. Med. World 1925, 5, 2 zit. Stepp-Kühnau (1).
52. Sughata, zit. Rossi, Vitaminf. 1933, 2, 194.
53. Munheisa, zit. Rossi, . Vitaminf. 1933, 2, 194.
54. Rossi, Zeitschr. Vitaminf. 1933, 2, 194.
55. Bell-Gregory-Drummond, Z. Vitaminf. 1933, 2, 161.
56. Chevallier-Bert, Compt. Rend. Soc. Biol. 1934, 1037.
57. Bomskov-Seemann, Zeitschr. exper. Med. **89**, 771 (1933); Bomskov (6) u. Kreitmair (24).
58. v. Drigalski, Klin. Woch. 1933, 12, 308.
v. Drigalski-Laubmann, Klin. Woch. 1933, 1171.
Collazo-Rodriguez, Klin. Woch. 1933, 1732, 1768.
Davies-Moore, Strauß, Lewis zit. Schübel, Med. Welt 1937, 21.
59. Moll-Domagk-Laquer, Klin. Woch. 1933, 465.
Domagk c. s. Virchows Archiv **290**, 385 (1933) und (50).
60. Wendt, Deutsche Med. Woch. 1936, 1213.
61. Dittmar, Zeitschr. Krebsf. **44**, 73 (1936).
62. Lustig-Wachtel, Z. Krebsf. **44**, 53 (1936).
63. Goyena c. s., zit. Kreitmair (24).
64. Goyena-Raul-Daguino, zit. Schübel, Med. Welt 1937, 708.
65. Bagnacci, Zeitschr. Vitaminf. 1933, 2, 301 Ref. Pepeu (Mail.).
66. Allegri, zit. Schübel.
67. Szent-György, Deutsche Med. Woch. 1934, 1556.
68. Schroeder, Klin. Woch. 1935, 14, 484.
Harris, Biochem. Journ. 1933, 27, 6.
Johnson, Zilva zit. Stepp-K-Schr. (95).
69. Kreitmair, Stepp, zit. Stepp-K-Schr. (95).
70. Rygh, zit. Kreitmair (24) und
71. Spur, Zeitschr. Vitaminf. 1934, 3, 27.
72. Schübel, Med. Welt 1937, 21, 708.
73. Thoenes, Kinderärztl. Praxis 1933, 4, 558.
74. Harris-Moore, Biochem. Journ. 1928, II, 1461 und Lancet 1928, 892 1930, 218, 234 zit. Jusatz (1934) Z. Vitaminf. **3**, 278.
75. Hopkins, Brit. Med. Journ. 1923, II, 693.
76. Frank, Monatschr. Kinderheilk. 1923, 25, 147.
77. Gordonoff, Wiener Med. Woch. 1929, 4.
78. Peretti, Probl. aliment. **6** (1936) 77 zit. aus Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **100**, 239 (Kuen, Wien).
79. Mitolo, Problem. aliment. **6** (1936) 47 zit. aus Ber. ges. Phys. u. exper. Pharm. **100**, 414 (Fröhlich, Wien).
80. Kollath, Klin. Woch. 1931, 1841 u. Z. Vitaminf. 1933, 2, 266.
81. Thoenes, Verh. d. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden 1930, 129; Monatschr. Kinderheilk. 1931, 48, 1; Jahrb. Kinderheilk. 1931, 131, 1; 1933, 139, 200; Deutsche Med. Woch. 1935, 2079.
82. Groß-Selbeck, Klin. Woch. 1935, 14, 2, 61.
83. Jusatz, Zeitschr. exper. Med. 1933, 87, 529.
84. van Leersum, zit. Bomskov-Seemann (86).

85. Glanzmann, Jahrb. Kinderheilk. 1931, 133, 129.
86. Bomskov-Seemann, Zeitschr. exper. Med. **89**, 771 (1933).
87. Coccheri-Rossi, Zeitschr. Vitaminf. 1932, 1, 143 Ref.
de Vries-Puister, Arch. néerl. Phys. 1933 zit. Kanter (90).
Hopkins, Chem. a. Industry 1934, 53, 874 zit. Stepp-K-Schr. (68).
Sanchez, Inaug.-Diss. Hbg. Eppend. 1935.
88. Jusatz-Wenzel, Klin. Woch. 1934, 1082.
89. Wenzel, Inaug.-Diss. Marburg 1933 zit. Jusatz, Z. Vitaminf. 1934, **3**, 278.
90. Kanter, Klin. Woch. 1934, 32, 1157.
91. Chevallier-Cornil-Combe, Compt. Rend. Soc. Biolog. **118**, 574, 1934.
92. Mouriquand-Michel, siehe (20).
93. Beszonoff, Bullet. d'hygiène alim. 11, 14, zit. Jusatz (89).
94. Wendt-Schroeder, Zeitschr. Vitaminf. 1934, 4, 206.
95. Grab, (49).
Stepp-Kühnau-Schroeder, Vitamine u. klin. Anw., Stuttg. 1936.
Kühnau (4) zit. Journ. Amer. Ass. 1935, 105, 1038.
96. v. Euler, Ark. f. kemi-miner. geol. 1933, 11 zit. Jusatz (89).
97. Jusatz, Zeitschr. exper. Med. 1933, 87, 529 Klin. Woch. 1932, 1501.
98. Kühnau-Stepp, Münchn. Med. Woch. 1933, 3, 87.
99. v. Euler-Klußmann, Hoppe-Seyler **213**, 21 (1932).
100. v. Fellenberg-Grueter, Biochem. Zeitschr. **253** (1932) 42.
101. Abelin c. s., Biochem.Z. 1930, **228**, 189 1931, **242**, 385; **Klin.** Woch. 1932, II, 2206; Zeitschr. exper. Med. **99**, 681 (1936).
102. Fellinger-Hochstädt, Wien. Klin. Woch. 1936, II, 1339.
103. Nitschke, Deutsche Med. Woch. 1936, I, 629.
104. Deutsch-Reed-Struck, Amer. Journ. Phys. **117** (1936) 1—5 zit. Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **99**, 107.
105. Verzar, Schweiz. Med. Woch. 1932. 62, 57.
106. Abderhalden, Pflügers Archiv 1931, **226**, 773, 807.
107. Schroeder-Dormann, Endokrinol. 1936, **17**, 145.
108. Demole-Ippen, Hoppe-Seyler **235** (1935) 5/6.
Brandt, Zeitschr. exper. Med. **100** (1937) 205.
Mosonyi, zit. Ber. ges. Phys. u. exper. Pharm. **94**, 664.
109. Kühnau (4).
Kühnau-Stepp (98).
Schmitz c. s., Biochem. Z. **183**, 328 **195**, 428 1928/9.
Daoud-Agyadi, zit. Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm. **97**, 569.
Lookword-Swan-Hartmann, zit. Ber. ges. Phys. u. exp. Ph. **98**, 633.
110. de Raadt, Zeitschr. Krebsf. **30** (1930) 449.
Roffo, Zeitschr. Krebsforsch. **38** (1933) 369.
Berblinger, Deutsche Med. Wochenschr. 1934, 1.
111. Warburg, zit. Stepp-Schroeder, Z. exper. Med. **98**, 612.
112. Funk. Die Vitamine, Wiesbaden 1914.
113. Borst, Deutsche Med. Woch. 1937, 33, 1249.
Fischer, Med. Welt 1937 11, 1.
114. Erdmann-Hagen-Börnstein, Dtch. Med. Woch. 1927, 796.
Erdmann-Hagen, Zeitschr. Krebsf. **26**, 333 (1927) Med. Welt 1928 41/42.
115. Saiki-Fujimaki, Dtsch. Med. Woch. 1927, 13, 517; Zeitschr. Krebsf. **27**, Ref. 44 (1928).
116. Burrows-Jorstad, Journ. Canc. Res. **10**, 239 (1926) zit. Gordonoff-Ludwig (129).
117. E. Müller, Zeitschr. Krebsf. **34**, 10 (1931).
118. Galen, zit. Gordonoff-Ludwig (129).
119. Pouteau und

120. Recamier, zit. Fränkel-Géreb (128).
121. Benecke, zit. Gordonoff-Ludwig (129).
122. Ottensooser, Zeitschr. Krebsf. **32**, 394 (1930).
123. Friedberger-Grünstein, Zeitschr. exper. Med. **62** (1928) 3/4.
Borst, Zeitschr. Krebsf. **21**, 337 (1924).
Händel, Zeitschr. Krebsf. **21**, 281 (1924).
Händel-Tadenuma, Zeitschr. Krebsf. **21**, 288 (1924) u. a.
124. Benedict-Rahe, zit. Gordonoff-Ludwig (129).
125. Ludwig, Zeitschr. Krebsf. **23**, 1 (1926).
126. Caspari-Ottensooser, Zeitschr. Krebsf. **30**, 1 (1930).
127. Géréb, Zeitschr. Krebsf. **35**, 92 (1932) **36**, 245 (1932).
128. Fränkel-Géreb, Zeitschr. Krebsf. **38**, 527 (1933).
129. Gordonoff-Ludwig, Zeitschr. Krebsf. **46**, 84 (1937).
130. Harde-Kobozieff, Villara, Bisceglie zit. Gord.-Ludw.
131. Lustig-Wachtel, Zeitschr. Krebsf. **44**, 53 (1936).
132. Simons, zit. Lustig-Wachtel.
133. Dittmar, Zeitschr. Krebsf. **44**, 73 (1936).
134. Bisceglie, Zeitschr. Krebsf. **35**, Ref. 30 (1932).
135. Fränkel-Géreb, Zeitschr. Krebsf. **39**, 93.
136. Ihara Yoshisada, Zeitschr. Krebsf. **35**, 85 Ref. (1932).
137. Aykroyd-Sankaran, zit. Gordonoff-Ludwig (129).
138. Caspari-Ottensooser, Zeitschr. Krebsf. **32**, 1/2 (1930) **38**, 4 (1933).
139. H. O. Schmid, Klin. Woch. 1937, **13**, 465.
140. Fodor-Kunos, Zeitschr. Krebsf. **40**, 567 (1934).
141. Stepp-Schroeder, Zeitschr. exper. Med. **98**, 611 (1936).
142. Hörner, Zeitschr. exper. Med. **99**, 570 (1936).
143. Toma Kuwabara. Zeitschr. Krebsf. **34**, Ref. 58 (1931).
144. Heymann-Gallinek, Zbl. Bakteriol. I. Orig. **106**, 73 (1928).
145. Caspari, Zeitschr. Krebsf. **38**, 367 (1933).
146. Murray, Imp. Canc. Res. Fund. zit. Gord.-Ludw. (129).
147. Hoff-zu Jeddeloh, Zeitschr. exper. Med. **95**, 67 (1935).
148. Papke, Zeitschr. exper. Med. **101**, 648 (1937).

Lebenslauf.

Unterfertigter, Norbert Riedmiller, Sohn des ehemaligen Leiters einer gemeindlichen gewerblichen und einer privaten höheren Fortbildungsschule Norbert Riedmiller und dessen Frau Margarete, geb. Stein, wurde am 23. Mai 1909 zu München geboren.

Nach vorübergehendem Aufenthalt in Mutterstadt/Pfalz für immer Übersiedlung nach Würzburg, wohin der Vater nach Ausbruch des Krieges einberufen worden war. Hier Besuch der Volksschule, des Alten Gymnasiums und des Realgymnasiums, an dem im Frühjahr 1929 die Reifeprüfung abgelegt wurde.

Anschließend Studium der Medizin an der Universität zu Würzburg. Hier ärztliche Vorprüfung im Sommersemester 1931 und Ende des Wintersemester 1934/35 ärztliches Staatsexamen. Erfüllung des praktischen Jahres am Pius-Hospital in Oldenburg und zuletzt am Augusta-Krankenhaus in Düsseldorf-Rath.

Vorliegende Dissertation selbständig und ohne Hilfe verfaßt und außer dem angeführten Schrifttum weitere Quellen oder Hilfsmittel nicht benutzt zu haben, versichert ehrenwörtlich

Norbert Riedmiller.